FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1962 N° 224

Effet des Spirolactones dans les Syndromes Néphrotiques

THÈSE

présentée

à LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel COLLARD

Né le 13 Juillet 1933

à LYON (Rhône)

LYON 1962

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année 1962 N° 224

EFFET DES SPIROLACTONES DANS LES SYNDROMES NEPHROTIQUES

T H E S E

présentée

à LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel COLLARD

Né le 13 Juillet 1933

à LYON (Rhône)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

LYON 1962

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire
membre de l'Institut

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie A
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DÉCHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
CHAMBON	Clinique organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique

MM.	GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
	LATARJET	Anatomie
	PEYCELON	Pathologie chirurgicale
	GIRARD Marcel	Thérapeutique
	VACHON	Pathologie médicale
	GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
	PAPILLON	Radiologie
	JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
	GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
	MONNET	Bactériologie
	BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
	CHATONNET	Physiologie B
	GUINET	Clinique endocrinologique
	TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
	FREIDEL	Clinique stomatologique
	MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
	X ...	Histologie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
	BERTOYE	Bactériologie
	CIER J. François	Physiologie
	DORCHE	Technologie pharmaceutique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	ROMAN	Parasitologie
	CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
	PERROT	Chimie organique et toxicologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Médecine

MM.	FEROLDI	Anatomie pathologique
	CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale
	DUROUX	Anatomie
	BRETTE	Thérapeutique
	DUMONT	Histologie
	THIVOLET	Hygiène
	GARIN	Parasitologie
	MORET	Physique
	BOUCHET	Anatomie
	TOMMASI	Anatomie pathologique
	RIFFAT	Hygiène
	JOUVET	Pathologie expérimentale
	FAVRE-GILLY	Hématologie

Pharmacie

MM.	ODDOUX	Botanique et cryptogamie
	MALLEIN	Chimie analytique
	GRAS	Chimie biologique
	PEYRIN	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. PONT	Médecine générale
VIGNON	Médecine générale
REVOL	Médecine générale
PLAUCHU	Médecine générale
TRAEGER	Médecine générale
MARION P.	Chirurgie générale
MICHAUD	Chirurgie générale
JAUBERT-de-BEAUJEU	Chirurgie générale
SAUTOT	Chirurgie générale
GUILLEMIN	Chirurgie générale
BURTHIAULT	Obstétrique
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie
FRANCOIS	Pédiatrie
DEVIC	Médecine générale
DESPIERRES	Médecine générale
de MOURGUES	Chirurgie générale
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
COLIN	Médecine légale
TOLOT F.	Médecine du travail
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
DUMONT	Obstétrique
BONAMOUR	Ophtalmologie
DURAND	Urologie
GARDE	Médecine générale
PERRIN	Médecine générale
LARBRE	Médecine générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
MARET	Chirurgie générale
DESCOTES	Chirurgie générale
CHASSARD	Electro-radiologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
HUGONNIER	Ophtalmologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
KALB	Pneumo-phtisiologie

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. J.F. CIER
J. TRAEGER
M. PLAUCHU
R. FRANCOIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550013_0016

A mes Parents,

Que cette thèse soit l'expression de ma gratitude envers eux, pour leur soutien continuel.

A la mémoire de mes Grands-Parents,

A la mémoire de mon Grand-Père,
Monsieur le Docteur Joseph TERMIER,
Chirurgien des Hôpitaux de Grenoble,
Professeur de Clinique Chirurgicale.

A la mémoire de Marie-Joseph et Pierre-Louis COLLARD.

A mon frère Noël,

Son internat finissant, il n'a pu guider mes débuts en médecine, ce que je regrette profondément.

A tous les miens,

A mes Amis.

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur J.F. CIER.

La clarté et la vigueur de son enseignement nous ont séduit dès le début de nos études médicales.

Au début d'une carrière plus particulièrement consacrée à la biologie médicale, il nous plaît particulièrement que ce soit un physiologiste qui nous fasse le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous l'en remercions très respectueusement.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur Agrégé M. PLAUCHU.

Les circonstances ne nous ont pas permis d'être son élève. Nous regrettons vivement de n'avoir pu connaître et apprécier son enseignement dynamique. Des relations familiales nous ont cependant appris le sens de l'humain qui préside à toute sa vie professionnelle.

Nous le prions d'agréer l'expression de nos respectueux sentiments.

Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANCOIS.

Son enseignement nous a montré l'importance de la biologie clinique.

Nous le remercions respectueusement d'avoir accepté d'être un de nos juges.

A Monsieur le Docteur FRAISSE,
Médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne.

Nous avons pu apprendre auprès de lui l'indispensable pratique médicale.

C'est dire la reconnaissance que nous lui devons.

A Monsieur le Docteur MELEY,
Chirurgien des Hôpitaux de Saint-Etienne.

Nous avons pu apprécier dans son Service une chirurgie pleinement associée à la médecine.

A Monsieur le Docteur B. FRANCOIS.

Il nous a appris à prendre une observation, cela suffit à l'assurer de notre reconnaissance.

Nous lui devons de plus la compréhension des principes des statistiques et de leur importance en biologie.

A Monsieur le Docteur B. SALLE.

Nous ne saurions oublier que la partie essentielle de ce travail lui est due.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Agrégé J. TRAEGER.

Avant de le connaître, nous avions formé le projet de travailler dans son Service, où il a bien voulu nous accepter.

Il nous a donné le sujet de cette thèse. Tout au long de sa réalisation, nous avons été frappé de ce qu'à tout moment nous pouvions lui demander conseil, sûr d'être bien accueilli, comme si nous étions seul à solliciter ses avis.

Sa vaste culture, son honnêteté intellectuelle, son activité infatigable nous servent d'exemple.

Nous le prions de croire à notre attachement fidèle et respectueux.

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LES SPIROLACTONES

C'est chez un enfant porteur d'un syndrome néphrotique que LUETSCHER a mis en évidence la présence dans les urines, à des taux élevés, d'un corticoïde favorisant la rétention sodique.

Les travaux ultérieurs ont précisé que ce corticoïde n'était autre que l'Aldostérone et que sa sécrétion au cours des états oedémateux rendait compte de leur caractère réfractaire aux traitements diurétiques habituels. La connaissance de la cause de ces oedèmes devait conduire les biochimistes à préparer un corps s'opposant aux effets de l'hormone responsable de la rétention saline.

La synthèse de la première Spirolactone (SC 5.233) fut réalisée en 1956 aux Etats-Unis par CELLA; son action antidésoxycorticostérone et antialdostérone fut mise en évidence par KAGAWA et Collaborateurs. Plus tard, un deuxième corps le SC 8.109, donna lieu à une première application clinique, puis un troisième le SC 9.420 ou Aldactone préparé par KAGAWA et CELLA. C'est de ce dernier corps dont il sera question dans les observations rapportées ci-après.

Pour comprendre les actions des Spirolactones, il est nécessaire de préciser quelques notions de physiopathologie.

I - ROLE DE L'ALDOSTERONE ET REGULATION DE SA SECRETION DANS LES CONDITIONS NORMALES ET PATHOLOGIQUES.

La privation de sel, soit par défaut d'apport, soit par déperdition excessive (transpiration, diarrhées, vomissements diurétiques), déclenche un mécanisme de conservation du sodium, par l'intermédiaire de l'Aldostérone, dont la sécrétion est augmentée.

La restriction de sel alimentaire provoque une augmentation des valeurs d'Aldostérone (MACH et MULLER).

Il faut noter que c'est par les changements de volume d'eau qu'il entraîne que le sodium agit. C'est ainsi que la déperdition de sodium n'influence plus la sécrétion d'Aldostérone si la perte de liquide, conséquence de la restriction de sel, est supprimée par une injection de pitressine.

MACH et VEYRAT ont réalisé chez le sujet normal, par l'emploi de diurétiques, une déperdition de sodium qui amène l'augmentation de la sécrétion de l'Aldostérone en même temps que les volumes liquidiens diminuent. A l'inverse, une surcharge en sodium provoque une baisse de la quantité d'Aldostérone; mais ceci ne se produit que chez les sujets normaux, et non chez les cardiaques qui, de ce fait, sont incapables de se débarrasser de leur surplus d'eau et de sel.

Diverses expériences mettent bien en évidence le rôle des volumes liquidiens dans la sécrétion de l'Aldostérone.

FALBRIAND a montré qu'après une épreuve de sudation dans un sauna, ou lors d'effort physique au soleil, un sujet qui a perdu 1,5 à 2 kg de poids présente une élévation de l'aldostéronurie. Mais si l'on répète ces épreuves de sudation en remplaçant au fur et à mesure par des boissons non salées l'eau perdue par la sueur, de manière qu'aucun changement de poids n'apparaisse, on n'observe plus d'augmentation de l'aldostéronurie.

L'augmentation des volumes liquidiens provoque une baisse de l'Aldostérone. Comme le démontre une expérience de MULLER, rapportée par MACH. Après l'injection de pitressine à un sujet normal qui reçoit d'abondantes boissons mais pas de sel, on constate que l'Aldostérone passe de 22 à 5 µg par 24 heures, en même temps que le poids augmente, témoin de la rétention d'eau. La baisse de l'Aldostérone provoque une excrétion de sodium malgré l'existence d'une hyponatrémie.

D'autres expériences ont précisé que ce n'était pas le volume total des liquides de l'organisme, ni les compartiments intra ou extracellulaires, mais seulement le liquide intravasculaire qui influence la sécrétion d'Aldostérone. BARTTER a montré que la rétention d'eau dans les espaces interstitiels, les oedèmes, ne fait pas diminuer la sécrétion de l'Aldostérone, mais qu'une saignée la fait augmenter et une transfusion diminuer.

Plus précisément, c'est le volume de liquide circulant dans certains territoires vasculaires qui intervient dans l'homéostasie.

MULLER a montré que chez un sujet normal, les changements de position peuvent modifier en trente minutes l'excrétion de l'Aldostérone.

BARTTER et FARREL ont établi qu'il y avait un centre présidant à l'augmentation de la sécrétion de l'Aldostérone et un centre commandant son inhibition. La constriction de la carotide interne commune ou une simple baisse de la pression différentielle à cet endroit fait augmenter la sécrétion de l'Aldostérone. Cette sécrétion se maintient élevée malgré l'arrêt de la constriction, car ce récepteur carotidien est incapable de commander son inhibition. Une confirmation du rôle joué par cette région carotidienne est donnée par les travaux de BARTTER. Ce dernier a pratiqué l'énervation de la région où naissent les artères thyroïdiennes, ce qui empêche les stimuli habituels d'être suivis par un hyperaldostérohisme. Les stimuli responsables de la baisse de la sécrétion d'Aldostérone sont localisés dans l'oreillette droite; c'est l'afflux veineux qui constituerait le point de départ des réflexes inhibiteurs. De cette oreillette droite, les influx nerveux sont transmis par le nerf vague aux centres diencéphaliques. FARREL a démontré, grâce à des expériences de décérébration et d'hémisphérectomie chez le chien, que ces centres sécrètent une trophine qui stimule le cortex surrénal : l'Adrénoglumérulo-trophine.

Deux autres facteurs interviennent dans la régulation de l'Aldostérone, l'ACTH et très probablement l'angiotensine dont on a

montré récemment l'action stimulante sur la sécrétion d'Aldostérone. Des auteurs canadiens ont montré que l'ablation d'un rein ischémié était capable de faire disparaître les signes cliniques et métaboliques d'un syndrome de Conn, très probablement par élimination de l'angiotensine intra-rénale.

FARREL a également mis en évidence l'existence d'un facteur glomérulotrophique (GTH) d'origine épiphysaire.

GIORDANO et R. BALESTIERI, à la suite de ces travaux, ont étudié l'effet d'un extrait épiphysaire aqueux total sur l'excrétion et la sécrétion de l'Aldostérone. Cet extrait entraîne chez l'homme une augmentation de l'élimination urinaire de cette dernière. Ces auteurs ont de plus étudié la biosynthèse "in vitro" sur la surrénale du rat, de l'Aldostérone; celle-ci est considérablement accrue en soumettant préalablement les animaux à un traitement épiphysaire ou en ajoutant l'extrait pinéal au milieu d'incubation. Les résultats expérimentaux permettent d'affirmer le rôle adrénoglomérulotrophique de l'épiphyse.

Par contre, les recherches histophysiologiques de BUGNON, MOREAU et LENYS ne permettent pas de confirmer les travaux de FARREL.

Indépendamment du rôle des volumes dans la régulation de la sécrétion de l'Aldostérone, DENTON, par la technique des surrénales autotransplantées au cou chez le mouton, a montré que le taux plasmatique du Na et du K agirait directement sur la sécrétion d'Aldostérone et, partant, sur l'élimination rénale.

II - PHYSIOPATHOLOGIE DES OEDEMES.

Chez beaucoup de sujets porteurs d'oedèmes, on trouve un hyperaldostéronisme secondaire. Ces oedèmes appartiennent à deux types différents. Dans le premier type, la fuite de liquide hors des capillaires est l'élément qui apparaît en premier et la rétention sodique par les reins est secondaire. Dans l'autre type, c'est la réabsorption de sodium par les reins qui est le primum movens et la transsudation par les capillaires l'élément secondaire.

Chez les premiers, la fuite de liquide crée une hypovolémie, d'où augmentation de la sécrétion de l'Aldostérone; chez les seconds, la rétention de sodium par les reins provoque une rétention d'eau, d'où l'hypervolémie.

Le syndrome néphrotique de l'enfant est caractéristique des oedèmes par hypovolémie. Il se produit chaque fois que la pression oncotique intravasculaire diminue, soit que les albumines du plasma diminuent, soit que celles du liquide interstitiel augmentent.

Ces oedèmes sont donc la conséquence d'une fuite des liquides hors des capillaires et de la rétention de sodium provoquée par l'Aldostérone en excès. Cette réaction d'homéostasie normale est identique à celle observée après une saignée ou une déshydratation, ou n'importe quelle perte de liquide retentissant sur le volume intravasculaire. Malheureusement cette réaction de défense n'atteint pas son but, puisque les liquides retenus ne sont pas maintenus dans le territoire intravasculaire par une pression oncotique normale, mais pénètrent immédiatement dans les espaces interstitiels.

Les oedèmes des cardiaques appartiennent aux oedèmes par hypervolémie.

La première hypothèse expliquant ces oedèmes était celle de la transsudation périphérique sans l'influence de la pression veineuse (backward failure); la deuxième fut celle d'un trouble de l'irrigation rénale (forward failure), à savoir une augmentation de la fraction filtrée et une réabsorption exagérée de sodium. On trouve en effet régulièrement chez les cardiaques une augmentation de la masse sanguine, ce qui rend l'explication de l'hyperaldostéronisme secondaire difficile. Cet hyperaldostéronisme n'est d'ailleurs pas aussi élevé que dans le syndrome néphrotique constituant l'ancienne néphrose lipoïdique. Mais la notion de "volume circulant efficace" de PETERS rend compte de cet hyperaldostéronisme. En effet, chez le cardiaque, ce sont les territoires veineux qui sont encombrés par une circulation ralentie, mais pas le système arté-

riel; ce qui fait que la stimulation du centre carotidien, tout en n'étant pas aussi intense que dans le cas d'une néphrose, existe néanmoins du fait d'une baisse de la pression différentielle, mais n'est pas stoppée par le mécanisme inhibiteur de l'oreillette droite, car l'augmentation de l'hormone n'influence pas l'apport sanguin à l'oreillette droite; elle n'a fait qu'augmenter une rétention de sel préexistante et une stase dans les territoires veineux. D'autre part chez les cardiaques "l'escape phenomenon" ne se produit pas.

Les oedèmes des cirrhotiques sont aussi classés dans les oedèmes par hypervolémie. En même temps, il y a hyponatrémie, baisse de la pression osmotique et augmentation de la perméabilité des capillaires. Selon PETERSON et ULIK, l'hyperaldostéronisme des cirrhoses est lié soit à un accroissement de la production de l'Aldostérone, soit à une diminution de son taux d'inactivation par le foie.

III - LES SPIROLACTONES.

L'étude de la pathogénie des oedèmes mettant en évidence le rôle de l'Aldostérone a conduit les auteurs américains à la synthèse d'un corps susceptible de s'opposer aux actions de cette hormone.

Les Spirolactones constituent un nouveau groupe de dérivés stéroïdes s'opposant aux activités périphériques des hormones minéralocorticoïdes et plus spécialement à la plus puissante d'entre elles : l'Aldostérone.

La première Spirolactone fut synthétisée par CELLA; son action antidésoxycorticostérone et antialdostérone fut mise en évidence par KAGAWA et Collaborateurs. Un deuxième corps, le SC 8.109, donna lieu à une première série d'applications cliniques. Enfin un troisième, le SC 9.420 ou Aldactone, fut préparé par KAGAWA et CELLA en 1959. C'est ce dernier dont il est question dans les observations rapportées ici.

Les Spirolactones sont caractérisées par un noyau stérolique et par un cycle lactonique à 3 atomes de carbone en 17.

a) Mode d'action des Spirolactones -

Pour FISCHER, du fait de leur structure assez proche de celle des minéralocorticoïdes, les Spirolactones entreraient dans certaines réactions biochimiques au niveau des organes effecteurs, mais bientôt elles bloqueraient ces réactions, car si elles sont analogues par la structure aux minéralocorticoïdes, elles ne leur sont pas identiques. C'est-à-dire que leur mode d'action serait analogue à celui des antithyroïdiens de synthèse, des antivitamines K, donc des analogues structuraux.

Les actions de l'Aldactone étant inverses de celles de l'Aldostérone sont les suivantes :

- augmentation de l'excrétion du sodium;
- apparition d'une diurèse hydrique, jamais très importante, ce qui se traduit par une baisse du rapport H2O/NA, comme nous le verrons dans les observations;
- réduction de l'excrétion du potassium avec son corollaire l'élévation de la kaliémie, dont nous verrons l'intérêt;
- réduction de l'ammoniémie et de l'acidité titrable.

VACHON a montré que la calcémie ne paraissait pas modifiée.

Enfin l'urée ne change guère, d'où la possibilité de l'utilisation des Spirolactones dans l'insuffisance rénale.

Cette compétition de l'Aldactone vis-à-vis de l'Aldostérone a été mise en évidence par diverses études.

BARTTER a étudié l'action de la Spirolactone SC 8.109 dans une maladie d'Addison. Employé seul, il ne constate aucun effet sur les électrolytes urinaires. De son côté l'Aldostérone seule provoque une rétention marquée de sodium, une perte modérée de potassium et d'ions hydrogène. L'ensemble SC 8.109 plus Aldostérone ne produit aucun effet.

LIDDLE dans quatre expériences montre l'antagonisme Aldostérone-Spirolactone. La première raison qui fait conclure à une compétition entre les deux substances est la suivante : la Spirolactone renverse toutes les actions de l'Aldostérone sur la fonction rénale. Toutes les fois que l'Aldostérone provoque une rétention de sodium, la Spirolactone provoque une perte de sodium. Toutes les fois que l'Aldostérone augmente l'excrétion du K, la Spirolactone produit une légère baisse de l'excrétion du K. Toutes les fois que l'Aldostérone augmente l'acidité titrable, la Spirolactone amène une baisse de cette acidité. Toutes les fois que l'Aldostérone produit une excrétion de l'ion ammonium, la Spirolactone la diminue. Toutes les fois que l'Aldostérone retient les chlorures, la Spirolactone provoque leur excrétion.

La deuxième raison est que la Spirolactone n'agit qu'en présence d'Aldostérone ou d'un stéroïde similaire retenant le sodium. Ceci a été établi par KAGAWA sur le rat surrénalectomisé, et chez un addisonien chez qui la Spirolactone n'a donné qu'une petite ou aucune réponse, alors qu'il recevait un régime riche en sel. Mais si on donne à ce malade, en plus de ce régime riche en sel, une stéroïde retenant le sel telle que la désoxycorticostérone (DCA), la Spirolactone provoque une augmentation de l'excrétion de sodium.

La troisième raison faisant conclure à un antagonisme Aldostérone-Spirolactone montre de plus que la Spirolactone agit en bloquant l'action périphérique de l'Aldostérone : en effet la sécrétion de l'Aldostérone n'est pas inhibée par la Spirolactone comme l'ont montré les expériences de SINGER qui a mesuré le taux de l'Aldostérone dans le sang veineux de la surrénale du rat.

Enfin la quatrième raison est que les effets de la Spirolactone sur la sécrétion des électrolytes peut être simulé par ceux d'un inhibiteur de la sécrétion de l'Aldostérone, tel que le SU 4.885.

De plus, WIGGINS a montré que la Spirolactone s'avère inefficace chez l'homme normal au cours d'un régime hypersalé.

b) Lieu d'action des Spirolactones -

Etant donné que l'Aldostérone exerce le contrôle des échanges d'ions Na, K, NH4 et H au niveau du tube distal, et que l'Aldactone est un antagoniste de l'Aldostérone, c'est à ce niveau que la Spirolactone doit agir. C'est d'ailleurs ce qu'ont montré les expériences de "stop flow" de VANDER et Collaborateurs.

Les Spirolactones n'agiront donc qu'autant que la quantité de Na apportée au niveau du tube distal sera assez importante, ce qui explique le peu d'activité de cette médication, employée seule, chez les cardiaques et, partant, l'intérêt des associations avec les diurétiques inhibiteurs de la réabsorption proximale.

Pour VESIN, c'est au niveau du tube collecteur que l'action de l'Aldostérone se fait sentir. Pour établir cela, il se base sur le fait que l'action de l'Aldostérone sur le transport du sodium est limitée avec cependant capacité de cette hormone de supprimer pratiquement l'élimination urinaire du sodium.

BARTTER pense que l'Aldostérone agit sur le tube proximal également. Il établit cela en observant que chez les cirrhotiques la clearance de l'eau libre est absente, et qu'elle apparaît avec le mannitol. Pour lui le défaut de clearance de l'eau libre résulte non de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, mais d'une excessive réabsorption proximale du sodium. En effet ses patients n'avaient pas de sérieuse baisse de la filtration, d'où la rétention de Cl Na résulte d'une excessive sécrétion d'Aldostérone. Ces résultats impliquent que l'Aldostérone doit avoir une action proximale.

Il existe d'autres lieux d'action, beaucoup moins étudiés, des Spirolactones. Des variations analogues à celles qui ont été observées dans les urines (élévation du rapport Na/K) ont été observées dans la salive par RICHARD, chez trois malades atteints de cirrhose (élévation du taux du rapport Na/K de 0,2 à 1,1).

STREETEN et HENLEY, sur des arguments indirects, soulèvent l'hypothèse d'une action sur l'appareil musculaire et le tissu cérébral.

LIDDLE, travaillant sur des suspensions d'hématies, met directement en évidence l'action modificatrice des Spirolactones sur le rapport des électrolytes entre les différents compartiments.

NEWMAN, faisant le point des raisons des oedèmes réfractaires à la thérapeutique, attire l'attention sur les défauts de régulation ou les dérangements des relations entre le fluide extracellulaire et les cellules. Il évoque la faillite "des membranes cellulaires ou du métabolisme des cellules, responsables de garder le sodium en dehors des cellules dans son espace propre et le potassium dans les cellules dans son domaine propre".

Or il semble que les antagonistes de l'Aldostérone ont une possibilité d'action directe sur la membrane cellulaire, d'où la possibilité en réanimation médicale d'intervenir directement sur les échanges entre cellules et milieu extracellulaire.

Etant donné l'importance des variations de volume dans la physiologie de l'Aldostérone, il aurait été intéressant d'étudier les variations de la volémie au cours du traitement par les Spirolactones. Or ceci n'a pas été fait. VESIN et Collaborateurs notent une baisse générale de l'ordre de 10 à 20%. Nous n'avons pas eu connaissance de travaux faisant état de mesure de l'eau extracellulaire ou de l'eau totale en cours de traitement.

Les exemples d'utilisation des Spirolactones dans le traitement des cirrhoses sont très nombreux. Les auteurs l'ont utilisée soit seule comme VESIN, soit en association avec d'autres diurétiques comme MORRISON qui a étudié systématiquement les Spirolactones employées soit seules, soit avec diverses combinaisons. L'opinion de VESIN résume celle de la plupart des auteurs en ce qui concerne le traitement des cirrhoses : "en l'absence de contr'indications, les corticoïdes doivent être préférés dans les oedèmes cirrhotiques, cancéreux, nutritionnels et néphrotiques, jusqu'à ce que l'oedème se soit révélé réfractaire et ceci pour plusieurs raisons :

. supériorité "biologique" de l'action des corticoïdes qui entraînent le retour à la normale de la sécrétion d'Aldostérone;

. action "euphorisante" très utile chez des malades dénutris;
. action possible sur la maladie responsable de l'oedème, dans la néphrose par exemple".

Il convient d'ajouter aux corticoïdes, deux perfusions de plasma par semaine, facteurs d'accroissement de la volémie, et apport précieux de protéines à un organisme qui en manque.

En cas d'échec total ou partiel de ce traitement, il sera logique d'associer les diurétiques proximaux. Ce traitement conventionnel, associant corticoïdes, plasma et diurétiques, vient à bout de la majorité des oedèmes. Ce n'est qu'en cas de contrindication des corticoïdes, des dérivés thiazidiques, des mercuriels ou dans les cas rebelles insensibles aux associations précédentes soit spontanément, soit du fait d'un hyperaldostéronisme secondaire dû à l'hypovolémie, que l'utilisation des Spirolactones pourra être envisagée.

Les principaux documents traitant de l'utilisation des Spirolactones dans l'insuffisance cardiaque sont dûs aux Anglo-Saxons. Les études en France ont été faites principalement par VESIN, Justin BESANCON et enfin PERRIN et FROMENT. L'utilisation des Spirolactones se justifie après échec des diurétiques habituels et notamment du principal d'entre eux, la Digitale, du fait de l'hyperaldostéronisme qui apparaît fréquemment chez les cardiaques, surtout après une longue période de régime désodé et d'utilisation des diurétiques. Leur emploi doit être réservé à deux sortes de malades (PERRIN, FROMENT) :

1°/ Les insuffisances cardiaques anciennes, ne réagissant plus ou mal aux traitements diurétiques usuels, on peut alors redonner, de façon notable et parfois spectaculaire, un regain d'activité à ces thérapeutiques.

2°/ Les sujets présentant une condition myocardique particulièrement précaire chez lesquels on redoute les effets nocifs de l'hypokaliémie, conséquence fréquente des diurétiques surtout sulfamides, ou ceux encore chez qui l'administration simultanée de

K est incapable de maintenir le taux sérique de cet ion à un chiffre convenable".

Les Spirolactones ont été employées dans le traitement de l'hypertension maligne, en vertu du fait que dans toute hypertension il y a rétention de sel. De plus, pour LARAGH, un hyperaldostéronisme serait pratiquement constant au cours de l'hypertension maligne. Certains auteurs n'admettent cela qu'en cas d'insuffisance cardiaque.

HOLLANDER traitant par le SC 9.420 deux sujets atteints d'hypertension, fut amené à pratiquer chez l'un, deux perfusions de 1000 cm3 de sérum salé isotonique et chez l'autre, une perfusion de 500 cm3 de plasma. Or dans ces deux cas (et cinq autres similaires) la tension sanguine, qui avait baissé au début du traitement par la Spirolactone, ne s'éleva pas, ce qui l'amène à conclure que l'action hypotensive de la Spirolactone n'est pas due seulement à son action sur l'excrétion du Na, ni à la diminution du volume plasmatique.

STREETEN relate l'effet de la Spirolactone au cours de l'oedème idiopathique. En plus de l'amélioration des oedèmes, il y eut une rétrocession des signes fonctionnels et généraux. En effet, pour LUETSCHER et TIBERMAN, il y a des perturbations dans la régulation de la sécrétion de l'Aldostérone chez les sujets présentant des oedèmes idiopathiques. Il existerait chez ces malades deux perturbations de la sécrétion d'Aldostérone; la première consisterait en un hyperaldostéronisme chez le sujet en position verticale - (comme chez la femme enceinte); la deuxième serait l'apparition d'une réponse paradoxale de la sécrétion d'Aldostérone qui s'accroît sous surcharge en chlorure de sodium.

Les arythmies seraient également justiciables d'un traitement par les Spirolactones, comme l'ont établi les expériences de MOKLER chez le chien ayant reçu de l'aconitine. "Il semble exister une certaine corrélation entre l'activité antiarythmique et l'activité antiminéralocorticoïde de ces Spirolactones, mais elle n'est

pas étroite". En effet "la Doca inverse aussi le flutter auriculaire résultant d'une stimulation électrique ou par l'aconitine .... Cette observation est en contraste avec les effets antagonistes de ces deux types de composés à l'égard de la fonction rénale".

Ainsi nous voyons qu'en dehors des syndromes néphrotiques que nous allons étudier plus particulièrement, les Spirolactones ont de nombreuses utilisations, et leur rôle sur les membranes et le métabolisme cellulaire rend compte peut-être de leur effet dans des cas où les moyens habituels ne permettent pas de trouver un hyperaldostéronisme.

Quoiqu'il en soit, c'est essentiellement dans les cas d'hyperaldostéronisme, primitif ou secondaire, que les Spirolactones, de par leur constitution chimique, sont efficaces et notamment dans les cas de syndromes néphrotiques où, à la suite de LUETSCHER, on peut mettre en évidence dans les urines la présence, à des taux élevés, d'un corticoïde favorisant la rétention sodique.

-=-=-=-=-=-

C H A P I T R E II

ETUDE DES OBSERVATIONS

METHODOLOGIE

I - CHOIX DES OBSERVATIONS.

"Les oedèmes qui apparaissent au cours d'une maladie rénale primitive sont presque toujours liés à l'existence d'un syndrome néphrotique, c'est-à-dire d'une hypoprotéinémie qui trouve son origine dans la fuite urinaire des protéines. Aussi oedème rénal est synonyme de syndrome néphrotique et les malades dont les observations sont rapportées font partie de ce cadre clinique".

Les malades dont les observations sont étudiées présentaient donc :

- une protéinurie dont le taux était supérieur à 1g/24h;
- une hypoprotéinémie avec un taux inférieur à 50g/litre;
- une élévation des α_2 globulines à plus de 14%;
- une élévation des β lipoprotéines;
- une hypercholestérolémie, une élévation des lipides et un test de Burstein perturbé.

Au cours de l'évolution, ces éléments sont fréquemment dissociés.

De cette étude ont été éliminés des syndromes néphrotiques appartenant à des sujets chez qui l'indication de corticothérapie était évidente et qui d'ailleurs a été efficace, et ceux qui ont été traités par les Spirolactones dans des conditions spécialement ambulatoires, n'ayant pas permis d'étude correcte.

Cette étude comprend donc sept observations qui se répartissent ainsi :

- quatre glomérulo-néphrites subaiguës prolifératives :
  - . Observation I Melle Meh ...
  - . " II M. Bis ...
  - . " III Mme Cho ...
  - . " VI Mme Ant....
- une néphrite chronique :
  - . Observation IV Mme Ger ...
- une maladie générale, dans ce cas une amylose :
  - . Observation V Mme Cham ...
- une glomérulo-néphrite membraneuse :
  - . Observation VII M. Dup ...

II - PRINCIPES DE L'EXPERIMENTATION.

Les durées d'administration des médicaments sont relativement brèves : 8 à 15 jours.

Plusieurs médications ont été essayées soit seules, soit en association.

Tous les malades ont bénéficié d'une surveillance constante et ont été traités dans les conditions suivantes :

Repos au lit strict.

Ils ont reçu un régime modérément désodé (3 grammes) par 24 heures, sauf cas particuliers signalés dans le texte. Les apports de potassium sont à peu près constants (de l'ordre de 60 à 70 mEq). Nous verrons leur importance. Mais en fait il existe d'importantes difficultés à calculer avec une certaine précision les apports alimentaires d'électrolytes, à empêcher la prise par les malades de mets plus ou moins salés en dehors du régime. Enfin et surtout, nous ne pouvons certifier que l'apport hydrique des 24 heures (en principe 1200 cm3) a été respecté. Une telle rigueur ne pourrait être obtenue que dans des conditions strictes réalisables dans une unité métabolique.

Chaque jour ont été pratiqués des dosages de sodium, potassium, chlore dans les urines de 24 heures, la mesure de la diurèse.

Chaque jour ou au minimum trois fois par semaine, un ionogramme sanguin. Les pesées ont été aussi fréquentes que possible.

III - INTERPRETATION DES RESULTATS.

Cette étude tient pour relativement secondaires:

. les variations pondérales,

. la réponse de diurèse hydrique,

et c'est essentiellement l'analyse quantitative de l'excrétion des électrolytes qui a été faite.

Pour chaque période thérapeutique, on a procédé aux calculs suivants :

Calculs de l'excrétion cumulée, de sa moyenne et de l'écart type.

La signification des écarts des moyennes a été recherchée à l'aide du test t de Student Fischer.

Les difficultés à établir des apports diététiques constants ne font admettre comme significatifs que des intervalles de confiance calculés pour P = 0,05. Au-delà, pour un coefficient de sécurité de 90%, la signification n'est plus que relative.

Etant donné le mode d'action des Spirolactones, le rapport Na/K urinaire est un des témoins les plus fidèles de leur action.

Un autre rapport a été étudié, c'est le rapport H2O en cm3 sur Na en mEq (valeurs cumulatives de chaque période). Il représente le nombre de centimètres cubes d'eau excrétés accompagnant l'élimination par les urines de 1 mEq de sodium. Ainsi peut-on se faire une idée des effets physiopathologiques des préparations et permettre des comparaisons entre les effets de diurèse aqueuse et de salidiurèse. Ce rapport H2O/Na chez le sujet normal et dans les

conditions basales, se situe aux alentours de 13. Bien entendu ce rapport n'a de valeur que lorsque les conditions diététiques d'une période thérapeutique à l'autre, sont constantes.

OBSERVATION I -

L'observation de Meh ..., 14 ans, est particulièrement intéressante car la période d'observation s'est étendue sur trois mois (23 Mai 1960 - 27 Août 1960) et a comporté des dosages de Na et de K urinaires et des pesées chaque jour. Cette enfant présentait un syndrome néphrotique accompagné d'une hématurie microscopique et d'une azotémie à 0,80 g °/₀₀ que la ponction-biopsie rénale avait permis de rattacher à une glomérulonéphrite proliférative diffuse. Les étapes successives du traitement ont été les suivantes :

1°/ Essai de Prednisone. Il a abouti à un échec.

2°/ Plasmathérapie : 50 cm3 le 27 mai qui amènent frissons et tachycardie malgré une ampoule de Phénergan avant la perfusion : 100 cm3 le 28 avec les mêmes réactions - 110 cm3 le 31 mai.

3°/ Hydrochlorothiazide du 4 au 9 juin : échec.

4°/ Hydrochlorothiazide (75 mg) plus Spirolactone (400 puis 600 mg) du 10 au 20 juin : aucun résultat ne se manifeste sur la diurèse, qui se maintient entre 500 et 800 cm3. La natriurie quotidienne reste inférieure à 10 mEq, cependant que la natrémie s'abaisse de 138 à 130 mEq, probablement par hémodilution. La kaliurie oscille entre 25 et 50 mEq, mais la kaliémie s'élève progressivement de 3,1 à 4,2 mEq.

5°/ Prednisone (40 mg) du 24 juin au 7 juillet inclus, associé à l'Adrénostatique SU 4884 du 28 juin au 2 juillet : nouvel échec sur la diurèse, la natriurie est égale ou inférieure à 4 mEq, la natrémie reste basse entre 130 et 120 mEq, la kaliurie baisse progressivement jusqu'à 15 mEq, puis remonte après arrêt du SU 4385.

6°/ Prednisone (40 mg) puis Chlorthalidone (3 comprimés) du 8 au 21 juillet : la diurèse demeure aux environs de 1 litre et les oedèmes augmentent; la natriurie est constamment retombée entre 2 et 10 mEq, la natrémie s'élève de 124 à 138 mEq; la kaliurie est stable et la kaliémie tombe à 2,8.

7°/ Du 22 juillet au 16 août inclus, soit pendant 26 jours, la malade reçoit l'association thérapeutique qui va s'avérer décisive : Prednisone (30 mg) puis Chlorthalidone (3 comprimés) plus Spirolactone (400 puis 600 mg) plus perfusion de plasma. La diurèse s'élève alors modérément mais oscille désormais entre 1000 et 2000 cm3, entraînant une perte de poids de 53 à 49,500 kg.

La natriurèse, après trois jours de latence (5,5 - 6,05 - 8,68 mEq) augmente brusquement et atteint entre 36 et 138 mEq. La distribution des pertes sodées journalières, sur cette période de 26 jours, est d'allure gaussienne. A l'analyse cependant, l'excrétion sodée des onze premiers jours s'avère très variable de 40 à 140 mEq, mais culmine entre 80 et 100, dans les onze derniers jours, au contraire, la natriurie est comprise sept fois entre 40 et 80 mEq, ce qui paraîtrait indiquer un certain effet d'épuisement de la thérapeutique.

La natrémie est restée stable entre 137 et 145 mEq; la perte chlorée s'est révélée moins marquée que la perte sodique. La réserve alcaline est restée inchangée, tandis que l'urée sanguine baissait de 1,24 à 0,80 g °/$_{oo}$.

La kaliurie oscille entre 45 et 82,8 mEq, avec une flèche à 94,5 mEq, cinq jours après le début des Spirolactones, cependant que la kaliémie remonte progressivement, culmine à 5,84, puis se stabilise à 4,8 mEq.

8°/ Le traitement précédent est interrompu du 17 au 20 août et le 17 août, devant les résultats encore incomplets obtenus jusqu'ici (poids 49,500 kg), est pratiquée une dialyse péritonéale glucosée déchlorurante qui fait perdre à la malade 5 kg supplémentaires et entraîne d'ailleurs une hyponatrémie à 110 mEq, transitoire.

9°/ Spirolactone et Chlorthalidone sont repris à partir du 20 août et la Deltacortisone à partir du 23 août. La natriurèse remonte par paliers de 13 à 45 mEq; la kaliurie oscille entre 20 et 30 mEq, sauf 148,5 mEq le 25 août, soit deux jours après la reprise de la Deltacortisone. Surtout, l'enfant accuse une nouvelle perte de poids de 5 kg, qui ramène le poids corporel à 39,400 kg. La fonte des oedèmes est acquise, l'azotémie persiste à 0,80 et le syndrome humoral est inchangé.

Période Traitements	Natriurie	Kaliurie	Na/K	H2O/Na	Diurèse	Variation quotidienne moyenne du poids (grs)
4° Période (11 jours)						
Spirolactone	61,7	374,4	0,165	115	7,100	0
Esidrex	5,60	34,03				
5° Période (13 jours)						
Cortancyl	24,9 1,82	329,6 22,92	0,07	424	10,050	- 50
6° Période (13 jours)						
Progestérone	77,8	601,3	0,129	172	13,430	+ 160
Chlorthalidone	5,98	46,25				
Cortancyl						
Glutamate de K						
7° Période (25 jours)						
Spirolactone	1785,3	1484	1,20	21,2	37,900	- 124
Hygroton	71,41	59,78				
Prednisone						
Perfusions de plasma						
Perfusion de glucosé hypertonique						

N.B. - Toutes les valeurs de Na et K sont mEq. Sur la première ligne, les excrétions cumulées; sur la deuxième ligne, les moyennes arithmétiques.

COMMENTAIRES -

Les données cliniques et comparatives rassemblées dans le tableau permettent de mettre en évidence :

- l'effet thérapeutique très modeste mais certain de l'hydrochlorothiazide et du Chlorthalidone (4ème et 6ème périodes) puisqu'en leur absence la natriurèse est environ trois fois plus basse et le rapport Na/K deux fois plus bas;

- l'effet indéniable d'excrétion du sodium après adjonction de la Spirolactone à l'association Prednisone-Chlorthalidone. L'efficacité thérapeutique des différentes préparations apparaît à la lecture des rapports suivants :

. le rapport Na/K inférieur à 0,20 au cours des 4ème, 5ème et 6ème périodes dépasse l'unité avec la triple association (Prednisone-Chlorthalidone-Spirolactone);

. le rapport H2O/Na à 115 et 172 au cours des 4ème et 6ème périodes s'élève à 424 sous Prednisone (qui manifeste donc un effet de diurèse aqueuse) et retourne à 21 avec la triple association : un effet proprement saliurétique devient évident.

La question soulevée par cette observation est la raison de l'échec de la première cure de Spirolactone et du bénéfice retiré de la deuxième cure. On peut penser que l'adjonction de Deltacortisone, de plasma et de diurétique osmotique (sérum glucosé hypertonique) a eu un rôle décisif.

ETUDE STATISTIQUE -

Excrétion du sodium

Périodes	Total	N	x	σ^2	σ	t p=0,05	Int. conf. p=0,05	H20/Na	H20 cumulatif	Na/K
4°/ 10/6-20/6 Spirolactone Esidrex	61,69	11	5,60	10,53833	3,24628	2,228	7,886 3,372	115	7,100	0,165
5°/ 24/6-7/7 Cortancyl 28/6-2/7 SU 4.885	23,68	13	1,82	0,899233	0,948274	2,179	2,416 1,223	424	10,050	0,07
6°/ Progestérone Hygroton Cortancyl (+ 8 g Glutamate K)	77,77	13	5,98	10,57001	3,25116	2,179	8,025 3,935	172	13,430	0,129
7°/ Spirolactone Hygroton Cortancyl + Perfusion de plasma + Glutamate K (2 gr prodie)	1785,33	25	71,41	1282,27903	35,808924	2,064	86,496 56,324	21,2	37,900	1,19

Excrétion du potassium

Périodes	Total	N	x	σ	σ^2	Sm	t p=0,05	Int. conf. p = 0,05
4°/ Spirolactone Esidrex + 3 perfusions de globules	374,4	11	34,03	82,34459	9,07439	2,868918	2,228	40,422 27,638
5°/ Cortancyl	298,05	13	22,92	29,946141	5,47231	1,579719	2,179	26,362 19,477

OBSERVATION II - M. Bis ...

Cette observation est particulièrement intéressante car la période d'observation s'est étendue sur plusieurs mois, et au cours de plusieurs séjours. Elle a comporté au cours de chaque séjour, des dosages du Na et K urinaires et plasmatiques, des pesées quotidiennes.

Ce malade est entré pour la première fois dans le Service en octobre 1960 pour hématurie microscopique, protéinurie de 24 heures à 2,40 gr. La PBR a permis de rattacher cette néphropathie à une glomérulonéphrite aiguë proliférative diffuse extracapillaire. Ce malade a fait de nouveaux séjours dans le Service en février, puis avril 1961. Durant ces séjours on constate toujours un syndrome néphrotique avec, en mai, une insuffisance rénale ayant tendance à s'accentuer.

Il est revenu en juin 1961 présentant alors un syndrome oedémateux important avec oedèmes des membres inférieurs, ascite et hydrocèle, associé au syndrome néphrotique humoral des précédents séjours. Les étapes du traitement ont été les suivantes :

1°/ Plasmathérapie ayant entraîné une augmentation de la diurèse aqueuse en fin de traitement, mais la diurèse sodée reste médiocre.

2°/ Association Deltacortisone (30 mg/24 h.), Navidrex (4 comprimés par jour) et Spirolactone (400 mg du 1er au 11 juillet).

D'emblée la natriurèse s'élève au-dessus de 100 mEq par 24 heures, pour atteindre, à compter du quatrième jour, des taux importants (220 le quatrième jour, 270 mEq le dernier). La diurèse s'élève parallèlement à la natriurèse, dépassant parfois trois litres, entraînant une perte de poids en 9 jours de 18 kg. La natrémie reste stable (139 et 144) et l'urée sanguine à 0,30. Enfin l'élimination du K ne s'est pas élevée dans les mêmes proportions, ce que rend compte le rapport Na/K qui passe de 1,64 à 2,94.

3°/ Du 12 au 22 juillet, le malade ne reçoit plus que l'association Deltacortisone, Navidrex; la diurèse aqueuse et la natriurèse restent satisfaisantes, mais inférieures à la période précédente. La kaliurie diminue et passe de 689,4 à 585 (les deux périodes étant égales), le rapport Na/K néanmoins diminue et fléchit à 2,01.

Ainsi, dès l'arrêt de la Spirolactone, il existe une diminution nette de la diurèse natrée qui reste cependant satisfaisante puisqu'elle dépasse durant six jours 100 mEq par 24 heures et que le poids fléchit encore de 4 kg durant cette période. Le traitement est interrompu le 23 juillet et le malade ne reçoit que de la Deltacortisone. Il quitte le Service le 2 août 1961, le syndrome oedémateux ayant disparu.

Le malade revient le 20 septembre 1961 pour une nouvelle poussée oedémateuse avec protéinurie importante (13 g °/$_{oo}$) et une poussée azotémique à 1,35 g °/$_{oo}$.

1°/ La plasmathérapie intensive (300 cm3 quotidiens pendant douze jours) dans une première période se révèle inefficace.

2°/ Du 5 octobre au 15 octobre, le traitement par l'Aldactone seule se révèle de même inefficace sur la natriurèse, la diurèse aqueuse et sur le poids qui reste inchangé. Le rapport Na/K est à 0,89.

3°/ Du 16 au 22 octobre, on adjoint au traitement précédent un salidiurétique, le Navidrex, à la dose de 4 comprimés. Il existe une élévation modérée de la natriurèse avec passage du rapport Na/K de 0,87 à 2,44. La diurèse aqueuse reste toujours inférieure au litre, malgré un clocher le 22 juillet à 1,700l. Le poids passe de 66,500 kg le 16 à 64 kg le 23 octobre.

4°/ A compter du 23 octobre, on prescrit la Deltacortisone à la dose de 30 mg, avec la Spirolactone 600 mg et le Navidrex 4 comprimés. La diurèse aqueuse et la natriurèse s'élèvent massivement, le malade perd 12,500 kg, le rapport Na/K se situe à

3,88. Ainsi il semble logique d'admettre que la Prednisone constitue le diurétique de choix.

5°/ Le 5 novembre on arrête Navidrex + Aldactone : on observe alors une chute de la diurèse natrée ainsi que de la diurèse aqueuse. Le malade perd 1 kg. Le rapport Na/K se situe à 1,17.

6°/ Enfin, dans une deuxième période, on supprime toute thérapeutique. Il existe peu de variations par rapport à la période précédente.

COMMENTAIRES -

Nous nous sommes livrés à une analyse statistique de nos résultats et nous avons en particulier recherché le caractère significatif de l'écart des moyennes à l'aide du test t de Student Fischer.

1. Excrétion sodique.

Il existe 95 chances sur 100 pour que l'association Deltacortisone-Navidrex ait eu un réel effet thérapeutique, ce que l'on voit en comparant les périodes III et I. Il y a 90 chances sur 100 pour que l'adjonction de la Spirolactone à l'association précédente ait augmenté la fuite sodique au cours du premier séjour. (Comparaison des périodes II et III).

Au cours du deuxième séjour, il y a 95 chances sur 100 pour que la Deltacortisone seule ait manifesté un effet thérapeutique et pour que la triple association Spirolactone-Navidrex-Deltacortisone (Période IV) ait été plus efficace que la seule Deltacortisone et la seule Spirolactone.

Il y a 90 chances sur 100 pour que le traitement Spirolactone-Navidrex ait eu un effet bénéfique, conclusion déjà évidente à la simple lecture des moyennes. L'addition de Deltacortisone à Spirolactone + Navidrex n'a pas amélioré les résultats de manière significative.

Les chances pour que la Spirolactone seule ait eu un effet thérapeutique significatif sont réduites à 80%, ce qui en biologie est nettement insuffisant. De même il n'y a que 80% des chances pour que la Deltacortisone, au cours de la Vème période, ait été plus efficace que la Spirolactone seule.

Nous ne pensons pas que les paramètres affectés à la VIème période puissent être pris en considération à la manière d'une contre-épreuve; cette période survient en effet après de multiples traitements susceptibles de modifier les réponses spontanées d'un organisme.

Etude statistique de l'excrétion du sodium

Périodes Traitements	Durée jours (N)	Natriurèse cumulée mEq	m ± Sm	σ	Intervalles Confiance pour p = 0,05	p = 0,010	p = 0,20
1er Séjour							
I	8	533	66,6 ± 6,619	15,507	50,946 82,254	54,057 79,143	57,235 75,965
II Deltacortisone Navidrex Spirolactone	10	1998,2	199,8 ± 22,68	68,05	148,498 251,102	158,228 241,372	168,434 231,166
III Deltacortisone Navidrex	10	1177,8	117,78 ± 15,12	45,37	83,579 151,981	90,066 145,494	96,87 138,69
2me Séjour							
I	6	158,9	26,4 ± 4,027	9,005	16,047 36,753	18,285 34,514	20,457 32,343
II Spirolactone	11	445	40,45 ± 5,313	16,8	28,613 52,287	30,823 50,077	33,161 47,739
III Spirolactone Navidrex	7	980	140 ± 48,211	118,07	22,028 257,972	46,327 233,673	70,577 209,423
IV Spirolactone Navidrex Deltacortisone	10	2197,2	219,7 ± 26,083	78,25	160,701 278,699	171,89 267,51	183,628 255,772
V Deltacortisone	8	493	61,6 ± 6,672	18,87	45,821 77,379	48,957 74,243	52,16 71,04
VI	8	543,9	67,9 ± 15,176	42,92	32 103,79	39,142 96,658	46,426 89,374

2. Excrétion du potassium.

L'analyse statistique ne montre pas de variation significative de l'excrétion du potassium. Pour p = 0,05, il y a chevauchement de tous les intervalles de sécurité. (Ils ne sont pas reproduits dans le tableau). La prise de Navidrex et de Deltacortisone pendant la deuxième période du premier séjour élève de manière relativement significative la kaliurie, pour un coefficient de sécurité de 90 %; l'adjonction de Navidrex à la Spirolactone au cours du deuxième séjour paraît élever également la kaliurie (p = 0,20).

Il n'y a aucune modification significative de l'excrétion du potassium lorsqu'on introduit dans le traitement la Spirolactone (période IV du deuxième séjour).

Etude statistique de l'excrétion du potassium

Périodes Traitements	Durée jours (N)	Kaliurie cumulée mEq	m ± Sm	σ	Intervalles de confiance pour p = 0,10	Intervalles de confiance pour p = 0,20
1er Séjour						
I	8	325,1	40,6 ± 3,939	10,419	33,136 48,064	35,027 46,173
II Deltacortisone Navidrex Spirolactone	10	689,4	68,9 ± 11,969	35,908	46,961 90,839	52,347 85,453
III Deltacortisone Navidrex	10	585	58,5 ± 4,247	12,743	50,716 66,284	52,627 64,373
2me Séjour						
I	6	284,9	47,4 ± 4,562	10,2	38,208 56,592	40,667 54,133
II Spirolactone	11	500,8	45,5 ± 3,308	10,46	39,406 51,594	40,962 50,038
III Spirolactone Navidrex	7	401,8	57,4 ± 4,834	11,84	48,008 66,792	50,44 64,36

IV	Spirolactone Navidrex Deltacortisone	10	565,5	56,5 ± 6,99	20,97	43,688 69,312	46,833 66,167
V	Deltacortisone	8	419,5	52,4 ± 3,507	9,92	45,755 59,045	47,438 57,362
VI		8	492,7	61,5 ± 9,367	26,49	43,750 79,250	48,246 74,754

3. Rapports Na/K pour chaque période.

Une information identique mais non étudiée statistiquement peut être retirée de la confrontation des rapports Na/K de chaque période.

Pendant le premier séjour, l'élévation du rapport est faible avec Deltacortisone + Navidrex plus importante après adjonction de Spirolactone. Pendant le deuxième séjour, l'élévation du rapport faible avec la Spirolactone seule s'accuse avec la Deltacortisone et surtout avec les associations.

Par rapport à la période témoin du premier séjour, le rapport H2O/Na n'est pas modifié par Deltacortisone + Navidrex; il y a donc une excrétion proportionnelle d'eau et de sodium; il s'abaisse par contre avec addition de la Spirolactone qui manifeste ainsi son effet essentiellement saliurétique.

Par rapport à la période témoin du deuxième séjour, l'effet proprement saliurétique se trouve multiplié par le facteur

1,84 avec la Spirolactone

4,14 avec Spirolactone + Navidrex

2,88 avec Spirolactone + Navidrex + Deltacortisone

1,38 avec Deltacortisone seule.

La réduction de l'effet saliurétique par la Deltacortisone met en évidence la propriété que présente cette dernière de produire surtout une diurèse aqueuse.

Périodes	Traitements	Na/K	H2O/Na	Poids
1er séjour				
I 8 jours		1,64	20,07	0
II 10 jours	Deltacortisone Navidrex Spirolactone	2,9	15,56	- 1800
III 10 jours	Deltacortisone Navidrex	2,01	19,95	- 400
2me séjour				
I 6 jours		0,55	27,06	+ 300
II 11 jours	Spirolactone	0,89	14,60	0
III 7 jours	Spirolactone Navidrex	2,44	6,53	- 130
IV 11 jours	Spirolactone Navidrex Deltacortisone	3,88	9,37	- 1500
V 8 jours	Deltacortisone	1,17	19,47	+ 125
VI 8 jours		1,10	16	0

Les rapports Na/K et H2O/Na portent sur les excrétions cumulatives de chaque période.

L'élévation du rapport Na/K à 3,88, compte tenu de l'absence de signification des variations de la kaliurie (elle n'a pas diminué de façon significative au cours de cette période) montre l'intérêt de la triple association : Deltacortisone, modificateur de la filtration glomérulaire, Navidrex saliurétique, Spirolactone.

Cette observation fait donc la preuve de l'efficacité de la Spirolactone au cours de ce type de syndrome néphrotique. Cette

efficacité est modeste ? Mais nous devons préciser que la Spirolactone avait été essayée chez ce sujet dans un but expérimental. A priori, son indication n'était pas logique, puisque la natriurèse spontanée (66, puis 26 mEq/24 heures en moyenne) pouvait laisser prévoir une bonne réponse à toutes les thérapeutiques diurétiques.

OBSERVATION III - Mme Cho ...

Cette malade a été hospitalisée le 13 juin 1961 pour albuminurie; le diagnostic de néphrite ascendante avait alors été évoqué avec insuffisance rénale. De plus, elle présentait une sclérose multiloculaire qui sera confirmée lors de son deuxième séjour.

Le 20 novembre, elle entre à nouveau dans le Service pour une aggravation de l'état rénal, avec albuminurie de 24 heures, supérieure à 6 g, hématurie microscopique, azotémie à 1,65 g °/₀₀. Le 21 novembre, les α_2 globulines sont à 16,7 %, et le 5 décembre à 14,7.

Le 9 décembre est apparu un syndrome oedémateux intéressant le visage et les membres inférieurs. Le 11, les protéines totales sont à 10,9 mEq, l'azotémie à 1,17, la protéinurie à 6 g. Ces éléments permettent donc de relier le syndrome oedémateux à un syndrome néphrotique humoral.

Le 18 décembre, ce syndrome néphrotique est confirmé par une protéinurie à 15 g/24 heures, des protéines totales à 9,7 mEq, l'hématocrite est de 22 %. Celui-ci étant bas depuis son entrée dans le Service le 20 novembre, depuis ce moment elle a reçu plusieurs transfusions de sang et de globules.

Il est à noter que l'hyposérinémie était certainement la cause pour une part importante de ces oedèmes, car la natriurèse était restée importante, supérieure à 50 mEq/24 heures. Devant le peu d'amélioration clinique et biologique et malgré la natriurie

relativement importante, comme le prouve la période témoin, après restriction sodée, le traitement par les Spirolactones est entrepris le 19 décembre 1961 à la dose de 600 mg/24 heures, sauf le premier jour à la dose de 400 mg.

On poursuit les perfusions de sang (1 litre pendant la première semaine du traitement; 1,5l durant les deuxième et troisième semaines). Enfin un régime apportant 50 mEq de sodium par 24 heures est instauré.

Le diagramme d'évolution de la natriurèse avant et après le traitement par les Spirolactones montre l'inefficacité du traitement. La diurèse n'a pas varié, les oedèmes ont peu régressé, la perte de poids constatée est à mettre sur le compte d'une réduction des apports. L'azotémie s'élève à 1,94, trois jours avant la fin du traitement (la veille de la fin du traitement : 1,76).

Quant à la protéinurie, elle reste importante et même s'aggrave, puisque le 2 janvier elle s'élève à 15 g par 24 heures. Enfin la kaliurie s'élève, mais la kaliémie aussi, la veille de la fin du traitement celle-ci est à 6,10 mEq. On note, il est vrai, une élévation de l'hématocrite qui pourrait faire penser qu'il y a eu hémoconcentration, d'où élévation relative de la kaliémie; mais cette élévation de l'hématocrite (34-39-45 le jour où il y a 6,10 mEq) peut être due à la perfusion de 1 litre de sang.

Périodes Traitements	Natriurie	Kaliurie	Diurèse	Na/K	H2O/Na	Variation quotidienne moyenne du poids (grs)
1° période témoin	705,8 (52-113,6) 88,2 22,162	290,1 (19,2-49,5) 36,26 10,435	11,700 1,463	2,43	16,57	- 25
2° période 16 jours Spirolactone	1220 (53,7-120) 76,2 23,207	628,5 (27 - 52,6) 39,2 - 8,34	22,400 1,400	2,027	18,36	- 200

Sur la première ligne les excrétions cumulatives; sur la deuxième ligne les extrêmes observés; sur la troisième les moyennes journalières et les écarts-types.

On constate tout d'abord l'échec du traitement par la Spirolactone qui peut être prévu, si l'on conçoit que la natriurie est supérieure à 50 mEq durant la période témoin.

Peut-on invoquer l'absence d'hyperaldostéronisme pour expliquer l'échec du traitement ?

On constate que la kaliémie s'est élevée au cours du traitement.

Quant à l'azotémie, son aggravation est plutôt à mettre sur le compte de l'évolution de l'azotémie.

OBSERVATION IV - Mme Ger ...

Malade de 70 ans, hospitalisée en octobre 1961 pour glomérulonéphrite chronique hématurique avec syndrome néphrotique; celui-ci entraîne des oedèmes des membres inférieurs. Les examens biologiques objectivent en outre une azotémie stable à 0,68 °/$_{oo}$, une hypertension à 18-11, une hypoprotéinémie à 10,7 mEq, une protéinurie par 24 heures de 7,50 g, un compte d'Addis avec 9000 hématies et 8250 leucocytes.

1°/ Du 9 au 23 octobre, la Deltacortisone à la dose de 30 mg associée à des perfusions de plasma, un régime diététique avec 500 mg de Na entraîne peu d'amélioration.

La natriurie reste basse, pratiquement toujours inférieure à 50 mEq par 24 heures, alors que la kaliurie se maintient entre 30 et 70 mEq par 24 heures; le rapport Na/K se situe à 0,62.

Bien plus, on note une aggravation clinique et biologique : élévation de l'azotémie à 1,22 deux jours avant la fin du traitement, poussée hypertensive (le 23 la tension artérielle est à 27) malgré trois comprimés d'hémisulfate; augmentation de la protéinurie à 18 g par 24 heures.

2°/ On arrête le traitement au profit de la Spirolactone qui, instituée le 24 octobre jusqu'au 3 novembre, à la dose de 600 mg avec, en plus les trois premiers jours, 25 mg d'ACTH.

- la natriurèse, le premier jour du traitement, est à 63 mEq par 24 heures; les autres jours elle se situe entre 12 et 43,2 mEq;
- la kaliémie, qui avait ascensionné à des chiffres pathologiques durant le traitement par la Deltacortisone, revient à une valeur normale.

Quatre jours avant le début du traitement, le poids était de 88 kg; le dernier jour du traitement il était de 81,600 kg. Il y a donc eu une perte de poids de 6,400 kg alors que la diurèse a baissé par rapport à la période précédente, (Moyenne journalière 904,5 cm3 contre 1183,3 cm3), ainsi que le rapport H2O/Na.

Analyse.

On peut distinguer dans cette observation deux périodes:

1) pendant quinze jours sous Prednisone,

2) pendant 11 jours avec Aldactone plus les trois premiers jours ACTH; l'étude statistique n'a été faite que pour dix jours de traitement.

Périodes Traitements	Natriurie	Kaliurie	Diurèse	Na/K	H2O/Na	Variation quotidienne moyenne de poids (grs)
1° période : 15 jours	467,18	698,2	17,750	0,66	37,99	- 33
Deltacortisone	31,14	46,54	1,1833			
Plasma	10,8192	16,073				
2° période :	337,1	334,05	9,950	1,009	29,51	- 581
Spirolactone +	30,64	30,36	0,9045			
3 jours ACTH	11,6968	13,099				

Sur la première ligne, on trouve les excrétions cumulatives; sur la deuxième, les moyennes arithmétiques; sur la troisième, l'écart type.

On constate que la Spirolactone n'a pas permis d'élever la natriurèse. Son effet natriurétique doit être considéré comme nul.

Le rapport Na/K s'est élevé; ceci est dû à la diminution de l'excrétion du potassium. L'étude statistique précise la valeur de cette différence des moyennes.

Période	Kaliurie Degrés de liberté	x	σ	Sm	t (p = 0,05)	Intervalles de confiance
1° période	14	46,54	16,073	4,295	2,179	55,8988 37,1812
2° période	9	30,36	13,099	4,3663	2,26	40,22775 20,49225

Etant donné les valeurs des intervalles de confiance, on est amené à calculer, à l'aide du test t de Student Fisher, si la baisse de la kaliurie est significative. On trouve que pour 21 degrés de liberté, et pour un coefficient de sécurité de 95%, la baisse de l'excrétion du potassium sera significative si le t calculé est supérieur à 2,09. Or, on trouve pour t 2,642, par conséquent la diminution de l'excrétion du K est significative, ce qui explique l'élévation du rapport Na/K.

OBSERVATION V -

Mme Cham ..., âgée de 59 ans, présente depuis décembre 1959, un syndrome néphrotique qui s'est révélé à la PBR être symptomatique d'une amylose, primitive en principe, puisqu'aucune cause ne fut trouvée.

En janvier 1960, la malade est traitée par un régime sans sel et des diurétiques (?); les oedèmes ne rétrocèdent pas, l'albuminurie atteint, début mai, 28 g.

Fin mai 1960, elle est hospitalisée à Grenoble. Le traitement par Cortancyl (Diamox plus plasma, qui n'a pas été très bien toléré) est efficace. Ces oedèmes fondent, l'albuminurie est à 2 g/l. Malgré un traitement d'entretien, les oedèmes réapparaissent en juillet; la malade prend 13 kg. Elle est admise à l'Hôpital le 4 septembre 1960, en état d'anasarque, sans signe d'HTA ni d'insuffisance rénale.

1°/ Le seul repos du 5 au 7 fait passer la diurèse de 300 cm3 à 2.300 cm3.

Du 7 au 13 septembre, la malade reçoit cinq comprimés de Chlorthalidone et 4 g de ClK. Sous l'effet de la thérapeutique, les variations suivantes sont observées : la diurèse se maintient entre 1400 et 2100 (elle est de 2.300 cm3 le premier jour qui est aussi le troisième du repos au lit) avec tendance à décroître régulièrement; la natriurèse passe de 5 mEq le 6 septembre à 172,5 le 7, début du traitement. Elle atteindra le quatrième jour 256 mEq par 24 heures; la chlorurie, qui était à 3 mEq le 6 septembre, passe à 228 mEq le 7 et s'échelonnera entre 170 et 241 mEq; la kaliurie passe de 2,5 à 48 mEq le premier jour du traitement pour s'échelonner entre 48 et 155. Dans le même temps la natrémie s'abaisse modérément de 139 à 134 mEq : la réserve alcaline passe de 50,3 volumes à 70 volumes trois jours après le début du traitement et la perte de poids atteint 5 kg en sept jours.

2°/Dans une deuxième phase, du 14 septembre au 20 septembre, on réduit la dose de chlorthalidone de cinq à trois comprimés et on ajoute 400 mg de Spirolactone. Deux perfusions de plasma sont pratiquées les 14 et 16 septembre. La diurèse atteint 3.500 cm3 le premier jour, se maintient au-dessus de deux litres pendant trois jours, puis autour de 1.500 cm3.

L'excrétion du sodium, trois jours après l'adjonction de Spirolactone, atteint 405 mEq/24 heures.

L'excrétion du chlore s'étale entre 124,8 et 288 mEq. La kaliurie est quatre fois supérieure à 80.

La natrémie baisse encore jusqu'à 130 six jours après le traitement par la Spirolactone. La kaliémie passe de 3,10 à 3,35 mEq/24 heures.

Les oedèmes régressent et la perte de poids atteint 9,500 kg en sept jours.

3°/ Dans une troisième phase de trois jours, le Chlorthalidone est associé à deux perfusions de plasma de 500 cm3 avec arrêt de la Spirolactone.

L'excrétion sodique baisse de 115 à 62,4 mEq, celle du chlore de 106 à 66 mEq, celle du potassium varie peu (43-48-48 mEq). La kaliémie baisse de 3,65 à 2,60.

Pendant les trois phases, l'urée n'a pas varié, ainsi que la RA, les protéines totales et l'hématocrite.

Périodes Traitements	Natriurie	Chlorurie	Diurèse	Kaliurie	Na/K	H2O/Na	Variations moy. de poids
1° période : 7 jours	1143 (104-256)	1447 (170-241)	1,785	604,3 (48-155)	1,89	10,93	- 700
Chlorthalidone	163	207		86			
2° période : 6 jours	1346,5 (127-405)	1163,3 (125-288)	2,100	477,5 (59 - 89)	2,83	10,92	-1300
Chlorthalidone							
Spirolactone	224	194		79			
3° période : 3 jours	72	87	1,260	48	1,50	15,07	- 650
Chlorthalidone							
Plasma							

Sur la première ligne, les excrétions cumulatives; sur la deuxième ligne, les extrêmes observés; sur la troisième ligne, les moyennes arithmétiques.

On peut noter une augmentation de la perte de poids au cours de la deuxième période.

Une natriurèse intense après adjonction de la Spirolactone (405 mEq le troisième jour).

Le fait que l'élimination sodée produite par le Chlorthalidone seul puis par l'association Chlorthalidone plus Spirolactone décroît après le cinquième jour de chacune des périodes.

La lecture du tableau met en évidence la notion essentielle : la Spirolactone a modérément accéléré la déplétion sodée, mais a élevé notablement le rapport urinaire Na/K, alors que la posologie du Chlorthalidone était réduite de cinq à trois comprimés pro die.

L'aldostéronurie était normale au cours du traitement par l'Hygroton et également au cours du traitement par la Spirolactone. Durant la première période, l'aldostéronurie était de 3 µg le deuxième jour du traitement et de 4 µg l'avant-dernier jour. Durant la deuxième, elle était de 6 µg le troisième jour du traitement et de 5 µg trois jours avant la fin. On constate donc encore l'efficacité de la Spirolactone en l'absence d'hyperaldostéronurie. Nous verrons plus loin le crédit qu'il faut accorder à la mesure de l'aldostéronurie.

L'efficacité peut être, dans une certaine mesure, mesurée grâce aux bilans cumulatifs. En effet, les facteurs par lesquels il convient de multiplier les valeurs de la première période d'observation sans Spirolactone, pour retrouver celles de la deuxième période avec Spirolactone, sont respectivement :

- durée d'observation 0,85
- natriurie 1,17
- chlorurie 0,80
- kaliurie 0,79

On constate une baisse de la chlorurie et de la kaliurie pendant la deuxième période d'observation, tandis que la natriurie s'élevait.

Nous avons fait l'étude statistique de l'excrétion du sodium et de celle du potassium.

Excrétion du Sodium

	N	x	σ	Sm	t p = 0,05	Intervalles de confiance
1° Période						
Chlorthalidone	7	163	49,2087	8,2014	2,365	182,396 143,603
2° Période						
Chlorthalidone Spirolactone	6	224	101,786	20,3573	2,571	276,337 171,662

Le calcul de t montre qu'il vaut 3,631, ce qui montre que pour p = 0,05, la natriurèse avec l'adjonction de Spirolactone s'est élevée de façon significative. En fait cette élévation est hautement significative, puisque t est supérieur à la valeur correspondant à p = 0,01.

Excrétion du Potassium

	N	x	σ	Sm	Intervalles de confiance
1° Période					
Chlorthalidone	7	86,328	33,5434	13,694	118,714 53,9416
2° Période					
Chlorthalidone Spirolactone	6	79,55	10,4742	4,684	91,692 67,407

La diminution de l'excrétion du potassium n'est pas significative, t vaut en effet 0,537.

OBSERVATION VI - Mme Ant ...

Cette malade de 24 ans présente une L.E.V. qui s'accompagne d'une glomérulonéphrite subaiguë hématurique. Lors d'un premier séjour dans le Service, un traitement au Cortancyl avait amélioré son état. Elle recevait en outre du sang car l'hématocrite était à 19. Il fut alors ramené à 30. L'azotémie qui, à l'entrée, était à 1,46, qui était montée à 2,30 le 1er juillet, avait baissé progressivement jusqu'à 0,65 le 21 juillet, soit deux jours avant la fin du traitement par le Cortancyl. Le 8 juillet des oedèmes du visage étaient apparus, sans prise de poids, ni HTA.

Le 26 juillet elle a subi une décapsulation bilatérale. La malade est à nouveau hospitalisée le 13 octobre 1961 pour une poussée oedémateuse, dont est responsable un syndrome néphrotique. A l'entrée, l'urée est à 0,40 g, la natrémie à 139, la tension est normale, le K à 3,75, le compte d'Addis montre 19.950 hématies et 18.720 leucocytes.

Le 23 octobre 1961 les P.T. sont à 9,5 et le 31 à 8,7. A partir du 14 octobre jusqu'au 24 octobre, elle reçoit 20 mg de Cortancyl. La diurèse qui était le premier jour du traitement à 750 cm3 s'élève progressivement jusqu'à 1500 cm3 en moyenne. Le 25 octobre on adjoint au traitement l'Aldactone à la dose de 600 mg, ceci jusqu'au 5 novembre. A la fin de ce traitement, les manifestations cliniques du syndrome néphrotique ont disparu. Au point de vue lupus, elle présente des lésions cutanées avec rougeur en aile de papillon au visage.

Le Cortancyl seul n'apporte pas d'augmentation de la natriurèse (62 mEq). L'adjonction de Spirolactone fait passer la natriurèse de 67,2 le premier jour à 120,6 mEq le troisième jour,

puis à 257 le quatrième. Les jours suivants, elle s'échelonne entre 70 et 112. Le rapport Na/K s'élève de 1,16 à 1,93. La diurèse aqueuse est peu modifiée mais s'élève le deuxième jour à 1800 cm3. Malgré cela, il apparaît une perte de poids en 10 jours de 4 kg avec fonte des oedèmes des membres inférieurs. Ce fait reste sans explication.

Périodes Traitements	Natriurie	Kaliurie	Duirèse	Na/K	H2O/Na	Variation quotidienne moyenne de poids
1° période : 4 jours Deltacortisone	202 (39,2-61,6) 50,5	173,1 (5,6-67,2) 43,27	5,800 1,450	1,16	28,71	0
2° période : 10 jours Deltacortisone Spirolactone	1070,3 (257-67,2) 107,03	551 (36 - 85,5) 55,1	12,500 1,250	1,94	11,68	- 400

Sur la première ligne, les excrétions cumulatives; sur la deuxième ligne, les extrêmes observés; sur la troisième, les moyennes arithmétiques.

Les données biologiques permettent de mettre en évidence plusieurs faits :

L'effet thérapeutique pratiquement certain de la Spirolactone; l'excrétion sodique est augmentée; elle passe de 200 mEq en quatre jours à 1067 mEq en dix jours, la moyenne passant de 50 mEq à 107 mEq par 24 heures. Pendant le même temps, la kaliurie augmente peu, ce qui explique l'élévation du rapport Na/K.

L'efficacité peut être, dans une certaine mesure, chiffrée en étudiant les valeurs des bilans cumulatifs : les facteurs par lesquels il convient de multiplier les valeurs de la première période pour retrouver les valeurs de la deuxième observation,

sont respectivement :

- durée d'observation 2,50
- kaliurie 3,10
- natriurie 5,26

OBSERVATION VII. M. Dup ...

Ce jeune homme de 20 ans entre dans le Service le 6 avril 1962 pour un syndrome néphrotique dont la première manifestation a été un oedème palpébral et qui a associé oedèmes des membres inférieurs et des lombes assez importants. Ce syndrome néphrotique est apparu environ quinze jours après un abcès dentaire. Une PBR pratiquée quelques temps après le début de l'hospitalisation a objectivé une néphropathie membraneuse.

Les examens biologiques mettent en évidence une hypoprotéinémie à 10 mEq, une protéinurie à 10,8 g par 24 heures, un compte d'Addis perturbé : 29.000 hématies, 14.500 leucocytes; l'urée le jour de l'entrée dans le Service est à 0,48 et trois jours après à 1,28, la kaliémie ce jour-là à 5,4.

L'épreuve de concentration est satisfaisante : la densité atteint 1030. La clearance à la créatinine à 74, la diurèse est aux alentours de 500 cm3.

Une période témoin de trois jours a lieu, mais comportant néanmoins une perfusion de plasma de 300 cm3.

Devant l'élévation de l'azotémie à 1,67 °/$_{oo}$, la natriurie pratiquement nulle, l'augmentation de poids de 500 g, on institue à partir du 20 avril un traitement par la Spirolactone à la dose de 600 mg, tout en poursuivant la plasmathérapie.

Au bout de quatre jours de traitement, la natriurie s'élève pour atteindre, au treizième jour, le chiffre de 138 mEq. La kaliurie parallèlement tend à rester égale à la période précédente, si bien que le rapport Na/K passe de 0,02 à 0,80.

La diurèse aqueuse atteint des taux importants, dépassant parfois deux litres. Le poids s'infléchit et le malade perd en vingt jours 5 kg; les oedèmes ont pratiquement disparu. Néanmoins l'azotémie est autour de 1 g °/₀₀, la kaliémie s'élève jusqu'à 6 mEq °/₀₀, la protéinurie par 124 heures reste stable à 10 g environ.

Le 10 mai 1962 on arrête la thérapeutique par les Spirolactones et l'on continue la plasmathérapie à des doses massives 600 cm3 par 24 heures, puis 300 cm3 par 24 heures. La natriurie demeure satisfaisante, le rapport Na/K se situe à 0,71, le poids n'augmente pas, mais le syndrome néphrotique demeure patent et la fuite protéique urinaire s'accentue, atteignant les chiffres considérables de 30 à 40 g par 24 heures. D'ailleurs, on peut en rendre responsables les perfusions de protéines, celles-ci devant être éliminées rapidement par le rein.

Périodes Traitements	Natriurie	Kaliurie	Diurèse	Na/K	H2O/Na	Variation quot.moy. de poids
1° Période témoin 3 jours	4,3	169,7	2,150 0,716	0,02		
2° Période : 20 jours Spirolactone Plasma	1151,9 (2,4-168) 57,59	1437,9 (52 - 128) 71,89	28,200 1,420	0,801	25,43	- 275
3° Période : 10 jours Plasmathérapie	464,1 (12-92,4) 46,4	648,9 (28-91,8) 58,9	12,400 1,240	0,71	26,71	+ 100

Sur la première ligne, les excrétions cumulatives; sur la deuxième ligne, les extrêmes observés; sur la troisième ligne, les moyennes arithmétiques.

L'analyse statistique permet de conclure que les écarts entre les moyennes d'élimination du sodium et du potassium des deuxième et troisième périodes ne sont pas significatifs (p = 0,20).

		n	x	6	Sm	t p = 0,20	Intervalles de confiance
2° Période Spirolactone Plasma	Na	20	57,59	41,98	9,6318	1,328	70,38 44,799
3° Période Plasma		10	46,41	26,16	8,7197	1,383	58,47 34,35
2° Période Spirolactone Plasma	K	20	71,89	19,957	4,5785	1,328	77,97 65,81
3° Période Plasma		10	58,9	17,502	5,5346	1,383	66,55 51,246

Spirolactone et plasmathérapie présentent apparemment les mêmes effets thérapeutiques. Cette notion serait d'ailleurs corroborée par la confrontation des rapports Na/K et H2O/Na qui sont du même ordre.

Il faut cependant souligner les différences de conditions de traitement : la plasmathérapie a été pratiquée sur un organisme "préparé" par l'administration de Spirolactone et de plasma.

Chaque flacon de plasma injecté amène avec lui 90 mEq de sodium qui, joints aux 17 mEq du régime, représentent la moitié de la quantité excrétée.

-=-=-=-=-=-

CHAPITRE III

COMMENTAIRES SUR L'ACTION DES SPIROLACTONES AU COURS DES SYNDROMES NEPHROTIQUES

EFFETS SUR LE SODIUM, LA DIURESE ET LE POIDS.

Les Spirolactones se présentent comme des nitriurétiques, augmentant la moyenne d'excrétion sodique urinaire. Les résultats de cette série de sept observations sont réunis dans le tableau I.

On constate que la Spirolactone, employée seule, se révèle sans effet dans le cas où elle a été employée de cette manière : (Obs. II, M. Bis ...). Mais dans cette observation, nous avons vu que durant la première période témoin, la natriurèse était supérieure à 50 mEq, donc on peut admettre qu'il n'y avait pas d'hyperaldostéronisme selon les critères habituels.

On voit que la Spirolactone utilisée en association avec la Prednisone s'est révélée modérément efficace dans un cas (Obs. VI, Mme Ant ...).

L'Aldactone a eu un résultat favorable en association avec le plasma dans un cas (Obs. VII, M. Dup ...).

La Spirolactone associée aux saliurétiques se révèle inefficace dans un cas (Obs. I, Melle Meh ...) avec l'hydrochlorothiazide) moyennement efficace dans un autre (Obs. V, Mme Cham ...) avec le Chlorthalidone) et très efficace dans un dernier cas (Obs. II, M. Bis ...) avec le Navidrex.

Enfin la triple association : Spirolactone-Prednisone-Saliurétique entraîne l'efficacité maximum dans trois cas. Le premier est celui relaté dans l'observation I (Mlle Meh...) avec, en plus, perfusion de plasma; le deuxième est celui de l'observation II (M. Bis...) avec le Navidrex comme saliurétique, association

utilisée également avec succès une deuxième fois chez ce même malade au cours d'une nouvelle hospitalisation.

La natrémie reste stable en général, sauf dans le cas de l'échec de la thérapeutique au cours de la quatrième période de la première observation où elle a baissé de 140 à 130 mEq (probablement par hémodilution), et dans le cas de la deuxième phase du traitement dans l'observation V où, en même temps qu'une excrétion quotidienne élevée de Na, de Chlore et de K, la natrémie est passée de 135 à 130 mEq.

La chlorurie évolue de la même façon que la natriurie.

La perte de poids suit l'augmentation de diurèse, sauf dans un cas où une chute pondérale de 4 kg ne s'est pas accompagnée d'une élévation de la diurèse (Obs. VI).

TABLEAU I - Efficacité des différentes médications et de leurs associations sur l'excrétion de sodium.

	Spirolactone	Prednisone	Hydrochlorothiazide	Chlorthalidone	Navidrex	Prednisone Hygroton Plasma	Prednisone Navidrex
Spirolactone	II B2 0	VI 2 +	I 40	V 2 +	IIB3 +++	I 7+++	II A2+++ II B4+++
Prednisone		I 5 0		I 6 0	II A3++		
Sang	III B 0	II 65+					
Plasma	VII 2++	IV 1 0					
Chlorthalidone				V 1+++			

Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux recueillis dans d'autres observations consacrées à l'étude des syndromes néphrotiques.

En effet, SOREL, chez un enfant présentant une néphrite lobulaire avec syndrome néphrotique, utilise trois fois avec succès la Spirolactone en association avec 5 mg de Prednisone et constate

une excrétion urinaire variant entre 136 et 144 mEq avec augmentation nette de la diurèse. Il obtient également un succès dans un cas de glomérulite membraneuse chez un garçon de trois ans.

HARTEMAN et Collaborateurs rapportent l'observation d'une malade porteuse d'un syndrome néphrotique majeur au cours d'une néphropathie d'origine ascendante qui ne réagit ni à la sérum-albumine humaine ni à l'hydrofluméthiazide seule et est améliorée de manière spectaculaire par l'association Spirolactone-Hydrofluméthiazide qui provoque une diurèse abondante et une natriurèse atteignant 228 mEq.

GENEST également rapporte des résultats du même ordre montrant l'efficacité de l'Aldactone employée seule dans trois cas de glomérulonéphrite membraneuse chez des individus de 18 ans, 36 et 29 ans. Ces trois diagnostics de glomérulonéphrite membraneuse ayant été faits grâce à la ponction-biopsie.

En plus de ces syndromes néphrotiques au cours de glomérulonéphrite, GENEST cite deux cas de syndrome de Kimmelstiel Wilson dont l'un au stade terminal, très amélioré par l'Aldactone, cette fois-ci en association avec un dérivé de la chlorothiazide dans un cas et avec un diurétique mercuriel dans l'autre. En ce qui concerne ces deux cas, on ne peut conseiller l'usage des dérivés mercuriels au cours des syndromes néphrotiques.

Un auteur américain, FALOON, a étudié les effets des Spirolactones lorsqu'on fait varier la quantité de sodium absorbé. Il a montré qu'avec un régime riche en Na, l'excrétion sodique urinaire a été augmentée de façon marquée, mais que le bilan sodique ne s'est pas négativé de façon importante; alors qu'avec un régime de restriction sodée importante, le bilan est devenu beaucoup plus négatif, et le poids diminua, sans que la natriurèse fut plus importante. La Spirolactone apparaît donc comme plus efficace avec un régime pauvre en Na que riche.

Le traitement par les Spirolactones doit se faire avec une limitation des boissons à un litre par jour pour pallier la

tendance à l'hyponatrémie que peuvent provoquer les Spirolactones; cette hyponatrémie est naturellement d'autant plus importante que le sujet a été soumis à un régime désodé prolongé ou qu'il est exposé à une hypersudation.

Justin BESANCON souligne de son côté que la "brutalité de la déplétion sodique induite par le couple Spirolactone-Chlorothiazide n'est pourtant pas sans danger : SHALDON a observé des hyponatrémies profondes et très mal supportées. Pour éviter ce trouble biologique redoutable, il a associé des perfusions de Mannitol afin d'accroître sensiblement la diurèse hydrique et de modérer ainsi la dilution du sodium dans le liquide plasmatique".

EFFET SUR LE POTASSIUM.

Les auteurs signalent de façon constante la diminution de la kaliurie, mais seul GENEST a réalisé des bilans potassiques en cours de traitement; ces bilans objectivent leur positivité avec diminution de la kaliurie et augmentation de la kaliémie.

Le tableau II traduit ces résultats; la Spirolactone seule ou en association avec un quelconque diurétique n'a pas modifié l'excrétion potassique dans cinq cas, elle l'a modérément abaissée dans un cas en association avec la Prednisone, et modérément élevée dans un cas en association avec le Navidrex.

TABLEAU II - Efficacité des différentes médications et de leurs associations sur l'excrétion du Potassium.

	Spirolactone	Prednisone	Hydrochlorothiazide	Chlorthalidone	Navidrex	Prednisone Hygroton Plasma	Prednisone Navidrex
Spirolactone	II B2 0 III 2 0	IV 3 - VI 2 0	I 4 0	IV 2 0	II B3 0 II A3 +		II A2 + II B4
Prednisone		I 5 - II B5 0			II A3 +		

Plasma Chlor-thali-done	VII 2 0			V I +			

Donc, dans l'ensemble des observations, la Spirolactone entraîne une diminution de la kaliurie. Cependant, quelques cas vont à l'encontre de cette notion et méritent d'être cités :

Justin BESANCON, dans une observation d'une femme (Mme D...., obs. II) présentant une défaillance cardiaque, a trouvé que l'élimination urinaire du potassium s'était accrue fortement lors du traitement par la Spirolactone seule.

VACHON, dans un cas de récidive oedème ascitique chez un homme (Obs. And ...) constate également une fuite potassique, cependant que la kaliémie se normalisait, la Spirolactone étant associée au Médrol.

M. GIRARD et Collaborateurs notent le même fait sous l'action d'un traitement mixte.

FLANDRIN et Collaborateurs observent aussi dans l'ensemble de leurs cas une augmentation relative de la kaliurie.

Enfin, dans un cas de diabète avec oedèmes d'origine cardiaque, TRAEGER et FRANCOIS notent un effet d'excrétion préférentielle du potassium (rapport Na/K = 0,88) par la Spirolactone dans certaines conditions expérimentales. "Il semble cependant s'agir là d'un cas assez exceptionnel dont on doit connaître la possibilité, alors qu'habituellement le médicament réalise une excrétion préférentielle de sodium".

Citons enfin trois occasions où la kaliurie est augmentée :

. l'administration prolongée du médicament;
. l'association aux corticoïdes et aux diurétiques sulfamides, nous avons vérifié ce fait chez l'un de nos malades;
. les très fortes excrétions de sodium;

la fraction de K éliminée proviendrait alors de la part des échan-

ges de Na et de K qui n'est pas contrôlée par les minéralocorticoïdes. 23% des 14 cas de l'étude des effets métaboliques de l'Aldactone par ROMANI se rapportent à ce fait.

Cette interprétation s'accorde avec les travaux récents de MOREL qui démontre que l'excrétion du potassium n'est pas obligatoirement couplée avec la réabsorption du sodium.

Au point de vue de la kaliémie, son élévation est un fait constant signalé par tous les auteurs. Chez les insuffisants rénaux, MANNING signale une élévation importante entraînant des troubles électrocardiographiques et nécessitant l'arrêt de la thérapeutique chez cinq de ces malades. Nous-mêmes avons observé des élévations de la kaliémie chez nos sujets (cf. tableau III), mais les électrocardiogrammes pratiqués dans quelques cas n'ont montré aucun trouble majeur. Cette hyperkaliémie ne nous a par conséquent jamais inquiétés ou contraints à arrêter le traitement par les Spirolactones.

TABLEAU III - Effets de la Spirolactone sur la kaliémie.

	Avant traitement	Fin du traitement
Observation n° 1	3,35	5,85
" n° 2	4,35	5,-
" n° 3	5,15	4,35
" n° 4	3,-	3,65
" n° 5	4,05	4,45
" n° 6	5,1	5,15
" n° 7	5,5	5,2

Contrastant avec les résultats de MANNING dans les affections cardiaques, sont ceux de PERRIN et FROMENT. En effet, ces auteurs n'ont constaté du point de vue électrocardiographique aucun trouble. Ils notent, comme la plupart des auteurs, la tendance à la hausse de la kaliémie lors d'un traitement par les Spirolactones,

ce qui constitue "un des traits essentiels et un des avantages incontestables des Spirolactones dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. On sait, en effet, le caractère nocif de l'hypokaliémie sur les myocardes fragiles, facilitant en particulier les phénomènes de surcharge digitalique".

VESIN, dans trente cas de cirrhose ascitique traités par les Spirolactones, note que le potassium augmente toujours, "et cette augmentation de la kaliémie est un des avantages de ce diurétique par rapport aux diurétiques du groupe de la chlorothiazide. Il faut, de plus, noter que cette augmentation de la kaliémie, qui peut atteindre 6 mEq/l, n'entraîne pas de troubles et régresse à l'arrêt du traitement".

Les rapports de l'efficacité du traitement par les Spirolactones avec le capital potassique de l'individu ont été étudiés par divers auteurs américains.

BIGLIERI a étudié deux cas d'hyperaldostéronisme primaire. Chez le premier malade, la chute de l'excrétion du potassium est très rapide, en même temps que l'excrétion urinaire du sodium augmente, lors de l'administration de Spirolactone. Mais BIGLIERI observe aussi que l'élévation du potassium dans le sérum qui passe de 2,1 à 3,8 mEq/l après seulement deux jours de traitement, n'est pas en rapport avec la rétention de potassium. (La sécrétion d'Aldostérone s'est élevée dès le deuxième jour de l'administration de la Spirolactone).

Chez son deuxième malade, BIGLIERI constate de nouveau une diminution immédiate de l'excrétion de potassium et il souligne que cette rétention de K apparut sans changement dans le bilan du sodium. Ceci pose la question de l'existence possible d'une action proximale différente de l'action distale de la Spirolactone. Là encore, chez ce malade, le potassium sérique s'éleva de 2,4 à 3,8 mEq et quand la perte de sodium et de poids apparut, l'aldostéronurie s'éleva.

BIGLIERI pense que cette élévation rapide du K sérique, alors qu'il y avait une relativement petite rétention de potassium, est la preuve que l'Aldactone peut avoir une certaine influence dans la distribution de cet ion entre les compartiments intra et extracellulaires, favorisant la restauration d'un gradient de concentration plus normal entre le potassium extra et intracellulaire.

FALOON a étudié les rôles respectifs du sodium et du potassium dans la réponse à un traitement par les Spirolactones.

Il constate qu'avec un régime riche en sodium la perte de potassium est plus grande qu'avec un régime pauvre en sodium.

D'autre part, il constate que chez deux malades présentant une cirrhose ascitique, l'apport de potassium favorise l'excrétion du sodium et que la suppression du potassium dans le régime abaisse immédiatement la natriurèse. Mais il faut noter qu'il s'agit là de deux cas de cirrhose, qui présentent fréquemment une déplétion potassique.

FALOON présente trois hypothèses pour expliquer ces faits. La première est que la charge en potassium peut augmenter le taux de l'Aldostérone et par conséquent l'efficacité de l'Aldactone.

La seconde hypothèse est la suivante : en réalité, on a reproduit "l'effet von Bunge". Ce dernier explique la perte de sodium quand de grandes quantités de potassium sont données à un individu normal, et vice-versa, survient une perte de potassium quand on donne à un individu normal une charge en sodium.

La troisième hypothèse est que par un apport en potassium important, on a reproduit l'effet qui est à la base du test de Wilder chez les Addisoniens, chez qui l'administration d'une charge en potassium les rend malades et produit une augmentation marquée de l'excrétion du sodium.

EFFET SUR LE RAPPORT Na/K.

On constate que le rapport Na/K urinaire augmente de façon constante (cf. tableau IV) Ceci s'explique, d'une part, par

l'élévation de la natriurie, d'autre part par le taux inchangé de la kaliurie ou sa baisse modérée dans une observation (obs. IV -3).

TABLEAU IV -

	Na/K	H2O/Na
Observation I. Mlle Meh ...		
Spirolactone	0,165	115
Deltacortisone	0,07	424
Deltacortisone-Chlorthalidone	0,129	172
Deltacortisone-Chlorthalidone-Spirolactone	1,19	21,2
Observation II. M. Bis ...		
1° témoin	1,64	20,07
Deltacortisone-Navidrex-Spirolactone	2,9	15,56
Deltacortisone-Navidrex	2,01	19,95
2° témoin	0,55	27,06
Spirolactone	0,89	14,60
Spirolactone-Navidrex	2,44	6,53
Spirolactone-Navidrex-Deltacortisone	3,88	9,37
Deltacortisone	1,17	19,47
Témoin	1,10	16,-
Observation III. Mme Cho ...		
Témoin	2,43	16,57
Spirolactone	2,027	18,36
Observation IV. Mme Ger ...		
Deltacortisone	0,62	29,97
Spirolactone	1,203	30,18
Observation V. Mme Cham ...		
Chlorthalidone	1,89	10,93
Chlorthalidone-Spirolactone	2,83	10,92
Chlorthalidone-Plasma	1,50	15,07

	Na/K	H2O/Na
Observation VI. Mme Ant ...		
Deltacortisone	1,16	28,71
Deltacortisone-Spirolactone	1,94	11,68
Observation VII. M. Dup ...		
Témoin	0,02	500,-
Spirolactone	0,801	25,43
Plasma	0,71	26,71

Ce tableau montrant des rapports élevés dans les cas d'associations des Spirolactones aux autres diurétiques, objective l'intérêt de ces couplages qui préviennent les pertes d'ions K et H dues aux sulfamides. Ils potentialisent et prolongent leur effet natriurétique par un processus physiologique que l'on peut se représenter ainsi : le sodium, qui n'a pas été réabsorbé dans le tube proximal sous l'effet, par exemple, de la chlorothiazide, passe dans le tube distal où son absorption sera une nouvelle fois inhibée par l'action antialdostérone des Spirolactones; il sera ainsi éliminé en grande quantité par les urines. Autrement dit, les Spirolactones auront une action d'autant plus favorable que l'apport de sel au tube distal sera plus important; c'est en cela que se montrent utiles les agents bloquant la réabsorption proximale, comme la chlorothiazide ou les diurétiques osmotiques. C'est ainsi que dans la première observation l'adjonction au traitement de sérum glucosé hypertonique peut être responsable en partie par son rôle osmotique du bon résultat de la cure.

SHALDON a utilisé avec la Spirolactone le Mannitol. "Pour tout le groupe, l'excrétion sodique urinaire a doublé par rapport à ce que l'on avait obtenu avec la Spirolactone seule", note-t-il et, "d'autre part, l'excrétion du K n'a pas augmenté de façon significative".

Ainsi l'efficacité des Spirolactones est conditionnée par un apport de sodium important au niveau du tube distal. VESIN émet

un avis analogue lorsqu'il écrit que les échecs sont explicables "par la prépondérance de la réabsorption proximale du sodium en raison de troubles hémodynamiques sérieux".

EFFET SUR L'EAU

Le traitement par les Spirolactones n'entraîne pas d'augmentation de la sortie de l'eau libre; c'est ce que traduit, dans nos observations, le rapport H2O/Na qui reste stable ou bien fléchit (cf. tableau IV). La diurèse aqueuse s'élève de façon modérée (Obs. VII) lorsque la Spirolactone seule est utilisée (période témoin, moyenne quotidienne 0,716 l. Spirolactone, moyenne quotidienne 1,420 l.). Dans cette observation, la moyenne quotidienne des diurèses a peu varié alors que la moyenne d'excrétion sodique a ascensionné dans des proportions plus importantes : ces faits sont en accord avec les études de LARAGH. L'élévation de la diurèse aqueuse se manifeste plus tardivement que l'élévation de la natriurie, c'est-à-dire après le troisième jour.

Dans les observations n° 1, 2, 5, 6, où la Spirolactone est associée à la Prednisone et aux saliurétiques, l'étude des différentes périodes thérapeutiques objective une diminution du rapport H2O/Na; ceci traduit ainsi l'effort natriurétique de la Spirolactone, bien que la diurèse aqueuse soit élevée.

VESIN, au cours d'une étude de l'action de la Spirolactone sur trente cas de cirrhose ascitique, constate également que la diurèse sodique s'élève souvent plus rapidement que la diurèse hydrique, "qui débute vers le troisième, quatrième jour, parfois avant (deuxième jour), plus rarement vers les sixième, septième jours". VESIN rapporte des faits intéressants concernant les autres effets des Spirolactones et se rapportant au métabolisme de l'eau. "A côté de la diurèse hydro-sodique, il n'est pas rare d'observer une diarrhée liquide, une sudation traduisant l'action compétitive de la Spirolactone avec l'Aldostérone, non seulement au niveau du tube rénal, mais aussi de l'intestin et des glandes sudoripares".

"On sait que KOWLESSAR et Collaborateurs ont signalé cette action compétitive au niveau des glandes salivaires également".

Justin BESANCON et Collaborateurs ne constatent une relative indépendance des diurèses sodiques et hydriques que dans un cas.

EFFET SUR LE SYNDROME HUMORAL.

Il n'y a pas eu de variation telle que diminution ou disparition de la protéinurie lors du traitement par l'Aldactone.

Etienne MARTIN rapporte un cas de syndrome néphrotique au cours d'une maladie de Besnier-Boeck-Schaumann où l'albuminurie fut presque réduite à néant en même temps que les lipides et le cholestérol revinrent à un taux normal, sans que pour autant les protéines ne redeviennent normales.

JEUNE constate la disparition de la protéinurie au cours d'une première cure avec Spirolactone et Prednisone dans un cas de néphrose lipoïdique avec réapparition ultérieure.

Mais c'est GENEST qui, le premier, signale que chez l'un de ses malades, la protéinurie avait diminué et même disparu sans traitement.

Ces faits restent isolés et ne sont pas mentionnés par les autres auteurs. Nous-mêmes n'avons constaté de diminution, de disparition ou de variation de la protéinurie chez aucun des malades traités. Ceci s'accorde avec les données pharmacodynamiques de la Spirolactone, qui ne constitue qu'un traitement symptômatique de certaines perturbations du syndrome humoral; les corticoïdes restant encore le seul médicament à visée étiologique et modificateur de la filtration glomérulaire.

ETUDE DE LA V.S.

L'étude de la vitesse de sédimentation n'a pas été faite systématiquement mais, comme le syndrome humoral, semble être indépendante de l'amélioration clinique et de la diurèse sodique.

EFFET SUR LA RESERVE ALCALINE.

On ne constate pas de variations significatives de la réserve alcaline au cours du traitement par l'Aldactone.

M. GIRARD n'a noté que des variations insignifiantes, mise à part une observation de cirrhose où il y a eu chute de la RA de 61 à 40 volumes.

Etienne MARTIN, dans une cirrhose, trouve une augmentation de 45,3 à 69,5 volumes, et dans une hémochromatose une baisse de 57,6 à 48,1 volumes.

EFFET LORS DE L'INSUFFISANCE RENALE.

Il semble bien, d'après les observations, que l'Aldactone puisse être utilisée en cas d'insuffisance rénale. Il n'est jamais signalé d'aggravation de la maladie rénale ou de l'azotémie. Chez les quatre sujets où l'azotémie atteignait un taux pathologique, il n'y eut qu'une seule aggravation; il est difficile de dire, dans ce cas, si la Spirolactone a joué un rôle dans cette aggravation.

TABLEAU V - Effets de la Spirolactone sur l'azotémie -

	Avant traitement	Fin du traitement
Observation I	1,25	0,80
" II	0,39	0,34
" III	1,35	1,76
" IV	1,22	0,76
" V	0,23	0,24
" VI	0,49	0,63
" VII	1,73	1,-

L'activité de la Spirolactone s'avère moindre au cours des syndromes néphrotiques s'accompagnant d'une insuffisance rénale. Plus exactement, les chances d'un résultat appréciable diminuent :

FARELLY signale deux échecs, LIDDLE deux, MANNING un, WAREMBOURG un; nous-mêmes avons observé deux échecs (Observations III et IV). FARELLY pense, à la suite de LIDDLE, que chez ces malades n'existe pas d'hyperaldostéronie. Mais il faut incriminer la diminution de la fraction filtrée qui doit entraîner une diminution des quantités de sodium arrivant au niveau du tube distal et ne permettant pas une action valable de la Spirolactone. D'autre part, si on applique la théorie du néphron intact, on peut penser qu'il s'exerce une diurèse osmotique à ce niveau, et qu'ainsi la Spirolactone se révèle inefficace. Le problème reste entier et est difficile à résoudre. Certains auteurs, MANNING et nous-mêmes (Obs. I), ont obtenu un résultat favorable, malgré le taux élevé de l'azotémie, avec augmentation de la natriurie, de la diurèse aqueuse et disparition des oedèmes. Ce diurétique nous paraît sans action toxique sur le rein lorsqu'on l'étudie sur le plan clinique. Mais nous n'avons jamais pratiqué de contrôle histologique avant et après traitement; dans la littérature, il n'est signalé de même aucune vérification histologique. Nous sommes encore dans l'ignorance totale de la possibilité d'une action toxique sur la cellule rénale.

SPIROLACTONE ET ALDOSTERONURIE.

Peu d'auteurs ont pratiqué des dosages de l'Aldostérone urinaire au cours des syndromes néphrotiques, avant et après traitement (GENEST, VERLIAC, JEUNE, nous-mêmes dans les observations I et V). L'accord est réalisé sur le caractère imprévisible des variations de l'aldostéronurie au cours du traitement et chez le même sujet dans le temps : l'aldostéronurie demeure inchangée (GENEST) ou son taux reste élevé ou normal avant et après traitement. Aussi il ne paraît pas exister de relation entre l'action de la Spirolactone et le niveau de sécrétion de l'Aldostérone (LARAGH), du moins telle qu'on s'en rend compte par la mesure de l'aldostéronurie. Il est difficile de concevoir qu'un syndrome oedémateux soit normoaldostéronurique chez certains malades ou chez le même malade au cours d'une première cure et hyperaldostéronurique au cours d'une

autre cure. Ainsi dans l'observation I, lors de la première cure par la Spirolactone avec l'Hydrochlorothiazide, l'aldostéronurie était de 5 µg (valeurs normales du laboratoire : entre 3 et 8).

L'effet ne fut pas favorable :

Quinze jours avant la deuxième cure qui fut décisive, l'aldostéronurie était de 10 µg; donc théoriquement il y avait un hyperaldostéronisme, mais ce dosage a été fait deux semaines avant le début du traitement efficace, ce qui ne permet pas de conclure.

Chez la malade de l'observation V, au cours du traitement par le Chlorthalidone, on n'avait pas trouvé d'hyperaldostéronisme selon l'aldostéronurie qui était, le deuxième jour du traitement, à 3 µg et l'avant-dernier jour à 4 µ. Dans une deuxième phase où la malade a reçu Chlorthalidone et Spirolactone, le troisième jour du traitement l'aldostéronurie était de 6 µg et trois jours après la fin, de 5 µg. Or le traitement par l'Aldactone a été efficace. Par ailleurs, on n'a pas trouvé d'augmentation de l'aldostéronurie dûeau traitement par l'Aldactone dans cette observation.

Donc l'aldostéronurie, comme le fait paraît bien acquis, ne constitue le plus souvent qu'un reflet infidèle du taux de sécrétion de l'hormone, ce qui conduit PETTERSON à souhaiter une mesure de l'aldostéronémie ainsi d'ailleurs que du taux de Spirolactone dans le sang. Cet auteur pense que les Spirolactones agissent en modifiant la liaison Aldostérone-protéine plasmatique. GENEST constate une élévation de l'aldostéronurie sous traitement, VESIN de même dans une observation (Obs. IV) de cirrhose oedémateuse.

BIGLIERI ne pense pas qu'il y ait d'augmentation de la sécrétion de l'Aldostérone lorsqu'il y a une rétention de potassium. En effet la restriction de sodium pendant huit jours produit approximativement la même rétention de K que sous Spirolactone, et le potassium sérique s'élève de 1,9 à 3,4 mEq. Durant ce terme, il n'y eut pas de changement de l'aldostéronurie; donc l'élévation,

au cours du traitement par la Spirolactone, n'était probablement que le reflet de la diurèse sodique.

Pour MULLER, la relation hyperaldostéronurie-rétention sodique est loin d'être constante. En effet, le rythme nycthénéral de la natriurie persiste même chez les Addisonniens. On connaît aussi le fait que les bilans sodés s'équilibrent rapidement après injection continue d'Aldostérone (escape phenomenon) comme si le tubule rénal échappait à l'action de cette hormone. C'est ainsi qu'on explique l'absence d'oedème au cours du syndrome de Conn.

EFFET SUR LA FILTRATION GLOMERULAIRE.

Cette étude du traitement du syndrome néphrotique ne comprend pas de mesure de la filtration glomérulaire.

GENEST signale une légère diminution de la clearance à la créatinine, celle-ci ayant été pratiquée quotidiennement pendant la période d'administration de la Spirolactone. Mais LARAGH pense que des individus, avec une filtration glomérulaire réduite, peuvent excréter librement Na et H2O.

HOLLANDER, chez une malade présentant une hypertension, a trouvé une baisse de la clearance à la créatinine.

-=-=-=-=-=-

C H A P I T R E IV

INDICATIONS, CONTRINDICATIONS, INCIDENTS, ACCIDENTS, ASSOCIATIONS

CONCLUSION

En dehors des cas de syndrome néphrotique idiopathique, relevant de la thérapeutique par les corticoïdes, autorisés par la biopsie rénale, thérapeutique efficace et suffisante, l'indication de l'utilisation des Spirolactones est justifiée dès que l'on suspecte un hyperaldostéronisme avec ou sans oedèmes.

"Pour BARTTER, on est autorisé à porter le diagnostic d'hyperaldostéronisme, si se trouvent réunis chez un sujet recevant un apport élevé de sodium dans sa ration alimentaire et traité par les Spirolactones, les éléments suivants : une perte urinaire sodique, une élévation importante du rapport Na/K urinaire, une rétention sanguine d'ions K et H.

Ces modifications ont été effectivement observées par BIGLIERI chez deux sujets atteints d'hyperaldostéronisme primaire. HIGGINS met l'accent sur la rétention du K sanguin au cours du syndrome de Conn traité par les Spirolactones.

BARTTER croit même pouvoir distinguer les hyperaldostéronismes primaires et secondaires. Pour cet auteur, la perte de sodium provoquée par les Spirolactones exagère la sécrétion d'Aldostérone dans l'hyperaldostéronisme secondaire; dans l'hyperaldostéronisme primaire, la sécrétion d'Aldostérone peut ne pas augmenter. Ce schéma ne paraît cependant pas valable à de nombreux auteurs dont LARAGH et SLEISENGER".

Pour VEYRAT, cet hyperaldostéronisme est soupçonné non pas tant sur le taux de l'aldostéronurie, mais par la persistance d'une natriurie basse, inférieure à 10 mEq par 24 heures.

L'étiologie ne modifie pas l'indication des Spirolactones dans tous les cas d'oedèmes de syndrome néphrotique, si tous les autres moyens thérapeutiques se sont révélés inefficaces, ou bien ont perdu leur efficacité, ou encore s'ils sont contrindiqués. Ainsi les syndromes néphrotiques des néphropathies membraneuses, des néphroses symptomatiques d'une maladie rénale primitive ou d'une affection générale, bénéficient de cette thérapeutique.

En cas d'<u>insuffisance rénale</u> où l'utilisation de la Prednisone et des diurétiques thiazidiques est impossible, la Spirolactone présente un intérêt particulier, elle n'engendre pas ou n'aggrave pas la diminution de la filtration glomérulaire. Néanmoins, dans ce cas, on devra surveiller soigneusement le bilan du potassium par la mesure de la kaliémie et l'électrocardiogramme; toute élévation de la kaliémie fera interrompre le traitement. De plus, on devra s'attendre à un effet moindre ou nul.

Chez les cardiaques avec troubles rénaux, la Spirolactone constitue le seul traitement possible.

La <u>tolérance rénale</u> de ce médicament paraît excellente, au point de vue clinique. Mais il n'y a pas eu de contrôle histologique avant et après traitement dans aucune observation. On ne peut encore savoir s'il y a une possibilité d'action toxique sur la cellule rénale.

VESIN signale, à l'arrêt du traitement, la survenue d'une déshydratation sévère, l'action de diurèse hydrique et sodique ayant persisté avec apparition d'une poussée de diarrhée (Obs. 3). "La connaissance de ce fait impose d'arrêter le traitement deux ou trois jours avant l'assèchement clinique du malade".

VESIN note également une certaine asthénie qui apparaît dans certains cas où la déplétion hydro-sodique est rapide.

La tolérance digestive est également bonne. VACHON a observé "l'apparition d'un certain degré d'asthénie, de troubles digestifs sous forme de vomissements et surtout de diarrhée", mais il s'agit là d'incidents relativement bénins.

PLAUCHU, chez sept malades présentant une cirrhose, n'a observé ni trouble digestif, ni somnolence, ni symptômes de déshydratation tissulaire. Un de ses malades a présenté une diurèse de 9 litres en vingt-quatre heures qui, loin de l'incommoder, lui a donné une sensation de bien-être et d'euphorie.

HARTEMANN, qui a utilisé l'Aldactone chez une malade présentant une pyélonéphrite avec probabilité de néphrite ascendante, pendant 67 jours, constate l'excellente tolérance, sans aggravation de l'état rénal. Il est même possible d'administrer des doses de 2400 mg par jour, soit quatre fois la dose habituelle, tous les jours, sans inconvénient. Nous avons vu, lors de l'étude de l'effet des Spirolactones, que la rançon de l'efficacité de ces drogues est l'hyponatrémie fréquente et dangereuse chez des sujets qui excrètent plus facilement le sodium que l'eau. Mais la tendance à la déplétion sodée du secteur circulant peut être efficacement corrigée par la restriction liquidienne, ou mieux par l'adjonction au traitement de deltacortisone excréteur préférentiel d'eau; ce qui montre l'intérêt des associations. En effet, la Spirolactone peut être instituée seule (VESIN l'a utilisée ainsi dans trente cas de cirrhose ascitique), mais nos résultats et ceux des auteurs font préférer (à condition qu'il n'existe pas d'insuffisance rénale), le couplage Spirolactone-Prednisone et sulfamides diurétiques et salidiurétiques maximum; et, dans tous les cas d'oedèmes insensibles aux traitements habituels, cette association est une nécessité physiopathologique. Les inconvénients de chacune des préparations s'annulent mutuellement et, d'autre part, les Spirolactones n'agissent que s'il y a un apport suffisant de sodium au niveau du tube distal; par conséquent, les agents provoquant une diurèse hydrique et augmentant la filtration, tels que la Prednisone, et les agents bloquant la réabsorption proximale des électrolytes, seront très utilisés.

Les diurétiques osmotiques, comme nous l'avons vu dans l'observation n° I, avec le sérum glucosé hypertonique provoquant une diurèse osmotique, augmenteront l'efficacité de la Spirolactone.

Il convient de tenir compte, dans l'emploi de ce diurétique, d'un décalage possible entre la date d'administration et la phase de pleine activité. Il faut le plus souvent attendre la réponse clinique deux à trois jours après la première prise du médicament, parfois huit jours et même, pour certains auteurs, deux semaines (PLANQUES). PERRIN et FROMENT trouvent deux fois une réponse au dixième jour seulement et ils notent qu'il faut bien connaître ces succès tardifs : "il ne faut pas se décourager devant un apparent échec initial".

La posologie doit être suffisante : 400 à 600 milligrammes par jour (voire jusqu'à 1200 mg) chez l'adulte, 100 à 300 mg chez l'enfant. Ces doses ont été basées sur l'inactivation expérimentale de l'Aldostérone. BARTTER a indiqué, par des essais effectués chez l'homme, la correspondance suivante : 600 microgrammes par 24 heures d'Aldostérone sont neutralisés par 300 mg par 24 heures de Spirolactone. Cette posologie de 600 mg est confirmée par les études cliniques. Justin BESANCON constate que "les doses élevées de SC 9420, 600 mg par jour, ont produit des excrétions sodiques et aqueuses sensiblement plus fortes que les doses plus faibles de 300 mg par jour".

Par contre, pour M. GIRARD, l'élimination du Na "ne paraît pas fonction de la dose du produit, quand cette dernière dépasse 400 mg. L'augmentation de la posologie, chez des malades qui ne répondaient pas aux doses usuelles de 400 mg, ne nous a jamais donné d'élévation nette de la natriurie".

La durée d'utilisation de la Spirolactone doit tenir compte de la disparition des oedèmes et du retour du poids à l'état antérieur. Cette durée peut être variable et doit se baser sur les résultats cliniques et biologiques. En effet, si après le septième jour, il n'y a aucun effet thérapeutique, l'administra-

tion ne doit plus être poursuivie; il faut tenir compte du décalage entre la date d'administration et la phase de pleine activité; celle-ci se situe expérimentalement au cinquième jour. De même, l'effet s'exerce encore pendant deux à trois jours qui suivent la dernière prise, d'où la règle d'arrêter la prescription avant la fonte "totale" des oedèmes.

Le régime alimentaire doit être modérément désodé de 20 à 40 mEq de Na par vingt-quatre heures; un apport sodé supérieur a toutes chances de diminuer l'efficacité du produit comme l'a montré, par ses expériences, FALOON.

Le régime doit apporter, par contre, des doses suffisantes de potassium, entre 3 et 6 grammes par jour. Comme FALOON l'a montré, l'apport de potassium favorise la natriurèse. Les faibles taux de potassium peuvent être sans doute la raison de certains échecs lorsque s'est constitué un déficit absolu en K de l'organisme.

La quantité de boissons sera limitée à un litre par jour jour pour pallier la tendance à l'hyponatrémie que peuvent provoquer les Spirolactones, et qui a pu être engendrée par les diurétiques précédemment administrés, ou une hypersudation.

Depuis la synthèse de la première Spirolactone par CELLA, les conditions d'utilisation des antialdostérones se sont précisées et peuvent ainsi être schématisées. Leur utilisation est justifiée dès que l'on suspecte un hyperaldostéronisme avec ou sans oedème (Syndrome de Mach, de Conn). Elles doivent être utilisées dans tous les cas d'oedèmes de syndrome néphrotique quelle qu'en soit l'étiologie, si tous les autres moyens thérapeutiques se sont révélés inefficaces ou bien sont contrindiqués, ou bien s'ils ont perdu leur efficacité.

Elles peuvent être employées seules, mais s'il n'existe pas de contrindications, il est préférable de les associer aux autres diurétiques pour atteindre l'efficacité thérapeutique maximum.

-=-=-=-=-=-=-

C O N C L U S I O N S

1) L'étude de la pathogénie des oedèmes, d'étiologies diverses, singulièrement ceux du syndrome néphrotique, a permis de mettre en évidence le rôle de l'Aldostérone et de soupçonner que les Spirolactones, corps de synthèse susceptibles de s'opposer aux effets de cette hormone, seraient utiles en thérapeutique.

2) Les Spirolactones dont la principale et la seule utilisée dans les observations citées précédemment est SC 9420 3 (3 céto 7 α acétylthio 17β hydroxy 4 androstène 17 γ yl) propionique acide γ lactone (Aldectone, Spironolactone) sont caractérisées par un noyau stérolique et par un cycle lactonique à trois atomes de carbone en 17. Elles agissent en entrant en compétition au niveau des organes effecteurs, avec l'Aldostérone, bloquant ses effets essentiellement périphériques.

3) Leur utilisation doit être envisagée dès lors que l'on soupçonne un hyperaldostéronisme et dans tous les cas de syndrome néphrotique, après l'échec de tous les autres moyens thérapeutiques, qu'ils aient été inefficaces d'emblée ou secondairement ou que l'état cardiaque ou rénal du malade les rendent dangereux.

4) Etant donné son mode d'action, le SC 9.420 3 (3 céto 7 α acétylthio 17β hydroxy 4 androstène 17 γ yl) propionique acide γ lactone γ, n'agit pas si la natriurie persiste, comme l'a montré la troisième observation. Son action ne se fait sentir que si les tubes rénaux reçoivent du sodium, ce qui rend compte de l'intérêt des associations avec les autres diurétiques.

5) Les associations les plus valables sont celles réunissant les diurétiques agissant sur le tube proximal, tels que les dérivés thiazidiques; les diurétiques provoquant une diurèse hydrique tels

que la Deltacortisone; enfin les Spirolactones inhibant l'Aldostérone, avec accessoirement les diurétiques osmotiques.

6) La rétention de potassium provoquée par les Spirolactones permet de corriger les effets néfastes de l'hypokaliémie engendrée par les autres diurétiques.

7) La tolérance rénale des Spirolactones paraît excellente, du point de vue clinique, justifiant son emploi, même en cas d'insuffisance rénale.

8) Constituant un traitement symptomatique, les Spirolactones n'apportent pas généralement de modification de la lésion rénale et de la protéinurie.

Le Président de la Thèse :
Pr J.F. CIER

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 5 décembre 1962

Vu, le Doyen :
H. HERMANN.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

Frédéric C. BARTTER - The mode of action of spirolactones and their use in the diagnosis of aldosteronism.
The Clinical use of Aldosterone antagonists, 1-13.
Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U.S.A.

E.G. BIGLIERI - Studies on primary aldosteronism : effects of Spirolactone.
F.C. Bartter, The clinical use of Aldosterone, antagonists.
Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U.S.A.

R. CALLAY, Ph. MATHIS et P. COUDOUX - Syndrome de Conn traité par Spirolactone.
La Thérapeutique par les Spirolactones, 131-141.
Les Monographies de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon.

C.J. EDMONDS - Traitement des oedèmes et de l'ascite chronique par les diurétiques et par un antagoniste de l'Aldostérone.
The Lancet, 5.3. 1960, p. 507.

P. Etienne MARTIN, Cl. KLEPPING, J. GUERRIN et Mme DUSSERRE - Le traitement de l'oedème des cirrhoses hépatiques par une Spirolactone, l'Aldactone.
La Thérapeutique par les Spirolactones. 67. 76.
Les Monographies de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon.

P. Etienne MARTIN, Cl. KLEPPING, A. GUERRIN et Mme DUSSERRE - Syndrome néphrotique pur, traité par Spirolactone au cours d'une maladie de Besnier-Boeck-Schumann, à détermination pulmonaire, hépatique et osseuse.
La Thérapeutique par les Spirolactones, 167-193.
Les Monographies de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon.

William W. FALOON - The effects of changing sodium and potassium intakes on the action of Spirolactones.
F.C. Bartter. The Clinical use of Aldostérone Antagonists, 115-126.
Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U.S.A.

P. FLANDRIN, J. GROULADE et D. HOLLARD - Etude de l'action de la Spirolactone dans la cirrhose éthylique oedémateuse.
La Thérapeutique par les Spirolactones. 95-105.
Les Monographies de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon.

Clarence L. GANTT - Treatment of edema and ascites due to liver disease with antagonists of Aldosterone.
F.C. Bartter. The Clinical use of Aldosterone antagonists. 133-140.
Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U.S.A.

M. GIRARD, A. BEL, J. GUILLERMET, J. MICHEL, F. BOTHIER et TRUCHOT- Premiers essais de traitement du syndrome oedémateux des cirrhoses hépatiques par les Spirolactones. (A propos de 11 observations).
La Thérapeutique par les Spirolactones. 43-57.
Les Monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.

Jacques GENEST - Observations on the effects of Spirolactone in the nephrotic syndrome.
F.C. Bartter. The Clinical use of Aldosterone antagonists. 186-194.
Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U.S.A.

Harry GOLD - Diuretic and antidiuretic responses : the effects of Spirolactone on the response to mercurial diuretics.
F.C. Bartter. The Clinical use of Aldosterone antagonists. 143-153.
Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U.S.A.

P. HARTEMANN, G. DEBRY, D. ANTHOINE, M.J. LAXENAIRE et D. SCHMITT Efficacité de l'association Spirolactone-Hydrofluméthiazide dans le traitement d'un syndrome néphrotique de l'adulte.
Société Médicale des Hôpitaux de Nancy, 23 novembre 1960.

K.S. HENLEY, D.H.P. STREETEN, M.M. POLLARD - Traitement des ascites réfractaires au cours des cirrhoses hépatiques.
Communication à une réunion régionale de l'American College of Physicians. Ann Arbor, Michigan, 5.12.1959.

William HOLLANDER, Aram V. CHOBANIAN et Robert W. WILKINS - Action hypotensive des diurétiques mercuriels, des diurétiques sulfamidés et des Spirolactones.
Symposium International sur la diurèse et les diurétiques. Munich. 1959.

M. JEUNE, B. SALLE, R. PUGEAUT et Mme S. BONNEFOY - A propos d'une néphrose lipoïdique pure de l'enfant traitée par une Spirolactone.
La Thérapeutique par les Spirolactones. 143-149.
Les Monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.

L. JUSTIN-BESANCON, Cl. LAROCHE, A. NENNA, J.L. ETIENNE et G. CREMER - Les Spirolactones, leur utilisation dans le traitement des oedèmes cardiaques et cirrhotiques. (A propos de six observations).

Charles M. KAGAWA - Antagonism of the electrolyte. Effects of various corticostéroïds by Spirolactones.
F.C. Bartter. The Clinical use of Aldosterone antagonists. 33-36.
Charles C. Thomas. Publisher. Sprinfield. Illinois U.S.A.

John H. LARAGH - Pharmacology of diuretics agents and electrolyte problems encountered with their use.
F.C. Bartter. The Clinical use of Aldosterone antagonists, 57-74.
Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U.S.A.

M. LEVRAT, R. BRETTE, B. FRANCOIS, A. TISSOT et G. MESTRALLET - Essais de traitement des ascites cirrhotiques par une Spirolactone.
La Thérapeutique par les Spirolactones. 87-93.
Les Monographies de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon.

M. LEVRAT, R. BRETTE et B. FRANCOIS - Les Spirolactones dans le traitement du syndrome oedémateux des cirrhoses. Essai de synthèse.
La Thérapeutique par les Spirolactones. 117-127.
Les Monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.

Grant W. LIDDLE - Studies on Aldosterone antagonism : Experimental evidence and practical application.
F.C. Bartter. The Clinical use of Aldosterone antagonists. 14-23.
Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U.S.A.

MACH - Aldostérone et oedèmes.
Presse Médicale. 11 novembre 1961.

R. MALLEIN, C. BESSET, L. OLIVIER et A. VACHON - Les modifications de l'aldostérone urinaire et le rôle de l'hyperaldostéronisme dans le syndrome hydropigène des cirrhotiques.
La Thérapeutique par les Spirolactones. 37-43.
Les Monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.

B. MULLER, R. EMIN et J. BONCOMPAIN - Premiers résultats de l'emploi de l'Aldactone dans 15 cas de cirrhose ascitique.
La Thérapeutique par les Spirolactones. 77-86.
Les Monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.

Elliott V. NEWMAN - Comments on antidiuretic mechancour, the reasons for edema refractory to therapy.
F.C. Bartter. The Clinical use of Aldosterone antagonists. 44-48.
Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U.S.A.

C.M. MOKLER - Activité anti-arythmique de diverses Spirolactones stéroïdes chez le chien.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Med. Nov. 1960. Vol. 105. N° 2.

Ralph E. PETERSON - Preliminary observations on aldosterone secretion in primary aldosteronism during the administration of Spirolactone.
F.C. Bartter. The Clinical use of Aldosterone antagonists. 24-27.
Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U.S.A.

A. PERRIN et R. FROMENT - Les Spirolactones dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
La Thérapeutique par les Spirolactones. 175-189.
Les Monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.

J. PLANQUES, J. ARLET, R. BOLLINELLI, GAVALDA - Effet remarquable de la Spirolactone dans un cas d'insuffisance cardiaque très oedémateuse et apparemment irréductible.
Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse, 25 avril 1961.

M. PLAUCHU, L. OLIVIER, J. DALMAIS, A. APPEAU et R. GABRIELLE - A propos de quelques cas d'oedèmes traités par Spirolactone.
La Thérapeutique par les Spirolactones. 59-66.
Les Monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.

F. REUBI - Néphrologie clinique.
Masson, édit.

J.D. ROMANI et Mme A. KELLER (Paris) - Etude des effets métaboliques de la Spirolactone SC 9420 chez l'homme.
Société d'Endocrinologie, 2 mars 1961.

J.D. ROMANI (Paris) - Les oedèmes idiopathiques et leur traitement par les inhibiteurs de l'aldostérone. Effets de la Spirolactone SC 9420.
Gazette des Hôpitaux n° 18. 30 Juin 1961. 887.

F. SHALDON, J.R. MAC LAREN, Sheila SHERLOC - Ascite résistante traitée par des diurétiques en association (Spirolactones, Mannitol, Chlorothiazide).
Royal Free Hospital, London W.C.I. The Lancet 19.3.60, p. 109.

R. SOREL, A. BARDIER, H. BOUISSOU, A. DALOUS, C. REGNIER, Mme SALANOVA, J. MARTINEZ - Utilisation de la Spirolactone dans les syndromes néphrotiques de l'enfant.
Société de médecine, chirurgie et pharmacie de Toulouse, 25 avril 1961.

David H.P. STREETEN - The use of Aldosterone antagonists in idiopathic edem.
F.C. Bartter. The Clinical use of Aldosterone antagonists, 195-208.
Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois U.S.A.

F. TOLOT, A. ROULLET, B. SALLE et R. JOUX - Utilisation de la Spirolactone dans deux cas de cirrhose alcoolique ascitique rebelle au traitement habituel.
La Thérapeutique par les Spirolactones, 107-116.
Les Monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.

J. TRAEGER et B. FRANCOIS - Essais thérapeutiques avec la Spirolactone SC 9420.
La Thérapeutique par les Spirolactones 151-166.
Les Monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.

J. TRAEGER et B. FRANCOIS - Administration et tolérance des Spirolactones. Indications et résultats en dehors des cirrhoses.
La Thérapeutique par les Spirolactones. 197-209.
Les Monographies de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon.

A. VACHON, C. BESSET, F. ARCADIE et R. JOUD - Les Spirolactones dans le traitement des cirrhoses ascitiques (26 observations).
La Thérapeutique par les Spirolactones. 25-35.
Les Monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.

P. VESIN, O. BLANPIN, C. JULIEN, J. GIBOUDEAU, H. RENAULT et R. CATTAN (avec l'aide technique de Mme BARBIER) - Traitement des oedèmes réfractaires par les Spirolactones (Anti-Aldostérone). Etude clinique et biologique.
Société médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 23 octobre 1959.

P. VESIN, Mlle GIBOUDEAU, H. RENAULT et R. CATTAN (avec l'aide technique de Mme BARBIER) - Traitement de 30 cas de cirrhose ascitique par la Spirolactone. Etudes cliniques et biologiques.
Société médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 14 octobre 1960.

J.J. VIALA et A. FATH - Oedèmes cardiaques apparemment irréductibles. Effet remarquable d'une Spirolactone.
La Thérapeutique par les Spirolactones. 191-195.
Les Monographies de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon.

-=-=-=-=-